

# **Doença Poliquística Renal Autossómica Dominante / Autosomal Dominant**

## **Polycystic Kidney Disease**

Marta Sofia Oliveira Martins Fernandes

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

Trabalho efectuado sobre a Orientação de:

Professor Doutor Rui Manuel Baptista Alves

Professora Doutora Helena Manuel Pina Oliveira e Sá

**Correspondência:** [marta\\_vsc@hotmail.com](mailto:marta_vsc@hotmail.com)

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE.....   | 2  |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS E FIGURAS .....  | 4  |
| RESUMO .....  | 5  |
| PALAVRAS – CHAVE .....  | 7  |
| INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS.....  | 7  |
| MATERIAL E MÉTODOS .....  | 9  |
| DESENVOLVIMENTO.....  | 10 |
| i.    EPIDEMIOLOGIA .....   | 10 |
| ii.   GENÓTIPO E QUISTOGÉNESE .....                                       | 10 |
| iii.  FENÓTIPO .....  | 16 |
| iv.  CLÍNICA .....  | 17 |
| a)  MANIFESTAÇÕES RENAIIS .....   | 17 |
| b)  MANIFESTAÇÕES EXTRA RENAIIS .....                                     | 22 |
| v.   DIAGNÓSTICO.....   | 26 |
| a)  DRPAD .....   | 26 |
| b)  COMPLICAÇÕES RENAIIS – ITU’s INFECÇÃO E HEMORRAGIA INTRAQUÍSTICA..... | 29 |
| c)  RASTREIO ANEURISMAS INTRACRANEANOS.....                               | 30 |
| vi.  RASTREIO DA DPRAD.....   | 31 |
| vii.  ACONSELHAMENTO GENÉTICO E RASTREIO DE FAMILIARES .....              | 31 |
| viii.  MONITORIZAÇÃO E CURSO DA DOENÇA.....                               | 31 |
| ix.  TERAPÊUTICA.....   | 34 |
| a)  COMPLICAÇÕES RENAIIS .....  | 34 |
| b)  COMPLICAÇÕES EXTRA RENAIIS.....                                       | 39 |
| c)  PROGRESSÃO DA DOENÇA – NOVAS TERAPÊUTICAS.....                        | 41 |
| d)  MEDIDAS GERAIS.....   | 47 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| CONCLUSÃO .....     | 48 |
| AGRADECIMENTOS..... | 49 |
| REFERÊNCIAS.....    | 50 |
| ANEXO .....         | 55 |

## ÍNDICE DE GRÁFICOS E FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Alterações fenotípicas propostas na célula epitelial quística. (Torra 2008).....   | 12 |
| Figura 2 - Modelo de quisto renal e rim poliquístico (Grantham 2008). .....   | 15 |
| Figura 3 – Alterações celulares associadas à DPR. Potenciais tratamentos que visam actuar nas vias desreguladas da doença (Harris and Torres 2009). .....   | 41 |
| <br>  |    |
| Gráfico 1 - Volume renal total (soma dos volumes do rim direito e rim esquerdo) é mostrado em 232 mulheres (pontos azuis) e homens (pontos vermelhos) estudados ao longo de 3 anos (Grantham 2008). ..... | 32 |

## RESUMO

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease is one of the most common inherited disorders in humans. It's a multisystemic and progressive disorder characterized by the formation and enlargement of renal cysts in the kidney and in other organs (eg, liver, pancreas). Clinical features usually begin in the third to fourth decade of life, but cysts may be detectable in childhood and *in utero*. It causes progressive loss of kidney function, flank pain, urinary tract infection, arterial hypertension and vascular abnormalities.

In recent years there have been advances in the understanding of the genetic and molecular events involved in ADPKD, the identification of the genes PKD1 and PKD2. Because of advances in imaging technology, surrogate markers for disease progression have allowed clinical studies of newer therapeutic agents to proceed. New approaches based on cell culture of cyst wall epithelia and on the discovery of polycystins 1 and 2 also have lead to novel treatment protocols that promises to attack the cyst formation and progression.

This review addresses the current understanding of pathogenesis and natural history of ADPKD, the value of diagnostic approaches; and novel therapeutic approaches that are being evaluated.

A Doença Poliquística Renal Autossômica Dominante é uma das doenças hereditárias mais comuns. É uma doença multissistêmica e progressiva, caracterizada pela formação e crescimento de quistos renais e em outros órgãos (como o fígado, pâncreas).

As manifestações clínicas geralmente têm início entre a terceira e quarta década de vida mas, os quistos poderão ser detectados na infância e *in utero*. Esta doença causa perda progressiva da função renal, dor no flanco, infecção urinária, hipertensão arterial e alterações vasculares.

Nos últimos anos existiram avanços nos conhecimentos genéticos e moleculares envolvidos na DPRAD, como a identificação dos genes PKD1 e PKD2. Os avanços nas técnicas imagiológicas, marcadores para o diagnóstico e progressão da doença têm permitido vários estudos clínicos de novos agentes terapêuticos que visam retardar a progressão da doença. Da mesma forma, as novas abordagens baseadas na cultura celular epitelial da parede quística e na descoberta das policistinas 1 e 2, conduziram também a novos protocolos terapêuticos que prometem actuar na formação e progressão quísticas.

Esta revisão dirige-se, não só, ao conhecimento actual da patogénese e história natural da Doença Poliquística Renal Autossómica Dominante como também ao valor dos exames diagnósticos e às novas abordagens terapêuticas que estão a ser desenvolvidas.

## **PALAVRAS – CHAVE**

Doença Poliquística Renal Autossômica Dominante, policistina 1, policistina 2, insuficiência renal, PKD1, PKD2.

## **INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS**

A Doença Poliquística Renal (DPR) compreende uma vasta família de patologias caracterizadas pela formação e crescimento de quistos renais, que geralmente culminam em Doença Renal Terminal (DRT). É uma doença hereditária que geralmente se apresenta sob duas formas mais comuns, a Doença Poliquística Renal Autossômica Dominante (DPRAD) – a mais frequente doença hereditária complicada por quistos renais - e a Doença Poliquística Renal Autossômica Recessiva (DPRAR) – forma neonatal associada a rins volumosos e disgenesia biliar (Ibraghimov-Beskrovnaya and Bukanov 2008). A DPR inclui também um grupo de distúrbios raros com diversos fenótipos, nomeadamente anormalidades oculares, digitais, do SNC e/ou do tubo neural (Deltas and Papagregoriou 2010).

Em 1841 Rayer escreveu, “A degeneração quística dos rins, uma vez atingindo o ponto em que é diagnosticada durante a vida, é uma doença sem cura”. Quase um século e meio passou e esta afirmação continua a ser verdade já que, apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, ainda não é possível reverter o seu curso natural (Schrier 2006).

A DPRAD é uma doença renal lentamente progressiva, que permanece latente durante vários anos com função e desenvolvimento aparentemente saudável até que as malformações se manifestam e a doença progride invariavelmente com maior ou menor rapidez. Neste

sentido, existe considerável variabilidade fenotípica, desde casos infantis raros com volumosos rins quísticos a idosos com função renal normal (Rossetti and Harris 2007).

Nos últimos anos, além de avanços na compreensão de eventos genéticos e moleculares envolvidos na DPRAD, avanços no diagnóstico e terapêutica têm sido também desenvolvidos (Schrier 2006). Várias estratégias terapêuticas promissoras no atraso do crescimento dos quistos renais estão a ser investigadas em doentes com DPRAD (Wuthrich and Serra 2009). Tem havido um progresso significativo no conhecimento e compreensão acerca da patogénese molecular da DPR. Estes avanços permitiram o desenvolvimento de várias terapias que actuam sobre vias específicas da doença. O sucesso do tratamento da DPR poderá envolver uma combinação de terapias cujos alvos sejam várias vias da quistogénese (Ibraghimov-Beskrovnaya 2007). Neste sentido, face aos avanços significativos no conhecimento da DPRAD, esta revisão tem como objectivos expor os novos conhecimentos acerca da doença: na compreensão da etiologia e patogénese, nos métodos diagnósticos mais eficazes, na fiabilidade da RMN na quantificação da progressão da doença e por fim nas novas terapêuticas actualmente em estudo.



## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos e artigos de revisão, publicados e referenciados na MedLine/PubMED desde 2005 a 2010 com introdução das palavras-chave *autosomal dominant polycystic kidney disease*, e artigos prévios a essa data que pareceram relevantes para esta revisão. Foram também consultados artigos do site [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) do ano de 2010.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **i. EPIDEMIOLOGIA**

A DPRAD ocorre em todo o mundo e em todas as raças. A sua prevalência varia entre 1:400 e 1:1000, afectando aproximadamente 1 em cada 500 nascimentos (Torres and Harris 2009; Wang, Zhao et al. 2009). O número estimado de casos na Europa e EUA é, respectivamente, 700 000 e 300 000 (Serra, Kistler et al. 2009). Esta doença é a causa subjacente de doença renal terminal em cerca de 5% dos doentes que iniciam diálise anualmente nos EUA (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

Por ser uma doença hereditária, a DPRAD é transmitida de geração em geração pelo progenitor afectado – cada filho tem 50% de hipótese de herdar o gene mutado, que é completamente penetrante (Chapman 2007).

### **ii. GENÓTIPO E QUISTOGÉNESE**

DPRAD é uma doença geneticamente heterogénea, causada pela mutação de um de dois genes, o gene PKD1 (localizado no cromossoma 16p13.3) e o gene PKD2 (localizado no cromossoma 4q21) (Rossetti and Harris 2007). Em algumas famílias, a doença resulta de mutações em genes ainda não localizados (Harris and Torres 2009). As mutações do gene PKD1 são responsáveis por 85% dos casos enquanto as mutações do gene PKD2 representam os restantes 15%. (Distefano, Boca et al. 2009).

A base de dados Human Gene Mutation lista pelo menos 270 mutações diferentes no gene PKD1 e 70 mutações diferentes no gene PKD2, sendo que muitos são únicos para uma determinada família (Braun 2009). Na generalidade, os indivíduos com DPRAD têm história

familiar da doença, mas, cerca de 10% das mutações são neomutações. Actualmente os diagnósticos moleculares são uma opção já que em 90% dos doentes as mutações mais comuns são identificadas (Rossetti, Consugar et al. 2007).

Os genes PKD1 e PKD2 codificam as proteínas policistina 1 e 2 (PC1 e PC2) respectivamente, que aparentemente actuam em conjunto na regulação da configuração morfológica das células epiteliais (Ong and Harris 2005). PC1 é uma proteína grande, com 4303 aminoácidos (aa) e tem a estrutura de um *receptor – like*. A PC2 é uma proteína mais pequena, com 968 aa e funciona como um canal de catiões. Estas duas proteínas interagem entre si formando um complexo (Torres and Harris 2009).

As policistinas 1 e 2 localizam-se, entre outros lugares, nos cílios primários. Pensa-se que estes cílios actuam como sensores de fluxo nos túbulos renais e, como resposta ao fluxo, provocam uma entrada de cálcio na célula mediada pela policistina 2, que actua como canal catiónico. Uma anomalia na policistina 1 ou 2 resulta na diminuição do cálcio intracelular (Torra 2008; McCarty, Barroso-Aranda et al. 2009).

Os níveis de AMPc estão elevados nesta doença. Este facto poderá estar relacionado com a diminuição do cálcio intracelular e com a activação da adenilciclase, provocada devido ao aumento dos receptores da vasopressina (Harris and Torres 2009). Desta forma, os níveis elevados de AMPc promovem a proliferação celular, secreção de fluidos e a migração da aquaporina 2 para a membrana apical. (Gunay-Aygun, Avner et al. 2006; McCarty, Barroso-Aranda et al. 2009). Concomitantemente também se acredita que a PC1 participa na regulação da via mTOR (figura 1) (Harris and Torres 2009).

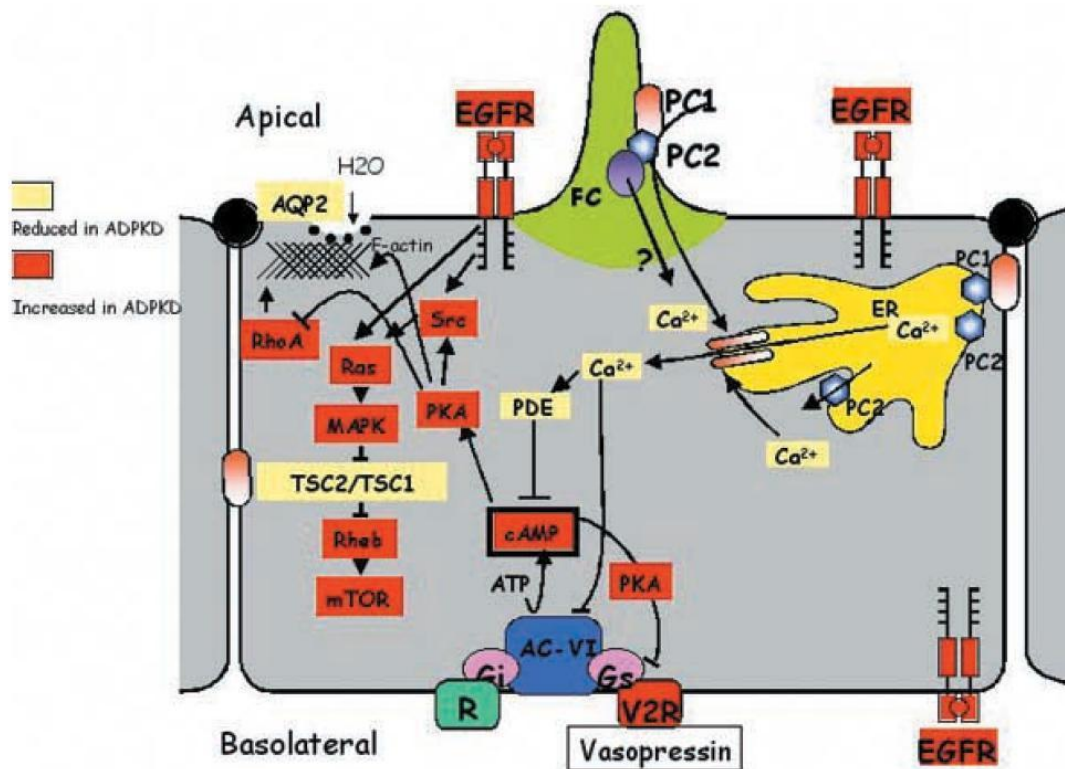


Figura 1 - Alterações fenotípicas propostas na célula epitelial quística. O complexo PC1/PC2 regula o influxo de cálcio para as células e a liberação de cálcio do retículo endoplasmático. O comprometimento deste complexo reduz a concentração intracelular de cálcio. Adenilciclase 6 (AC- VI) é a AC no tubulo colector. É estimulada pelas proteínas G e inibida pelo cálcio; promove o aumento da concentração intracelular de AMPc. PC1: Policistina 1; PC2: Policistina 2; FC: fibrocistina; EGFR: receptor do factor de crescimento epidérmico; AQP2: aquaporina 2; AC-VI: acetil-colina; TSC1/TSC2: esclerose tuberosa 1 e 2; mTOR: alvo da rapamicina; V2R:receptor tipo 2 da vasopressina; ER: retículo endoplasmático; G1/Gs: proteínas G.(Torra 2008)

Antes da identificação das policistinas, três mecanismos eram considerados necessários para a formação e crescimento dos quistos: a proliferação celular, a secreção de fluidos e as interações anormais entre a matriz extracelular-célula e célula-célula. As policistinas regulam cada um desses processos através de complexas vias celulares (Chapman 2007). Estas proteínas são essenciais para manter a diferenciação do epitélio tubular. A redução numa das proteínas resulta numa alteração fenotípica dos túbulos renais que se

caracteriza por ineficácia em manter a polaridade celular do epitélio do túbulo, taxas aumentadas de proliferação e apoptose, expressão de um fenótipo secretor e remodelação da matriz extracelular (Torres and Harris 2009).

Actualmente considera-se que a mutação herdada no gene PKD não é suficiente para a formação do quisto. Será necessária uma segunda mutação somática para que ocorra a proliferação focal anormal das células tubulares renais e formação dos quistos ocorra (Braun 2009).

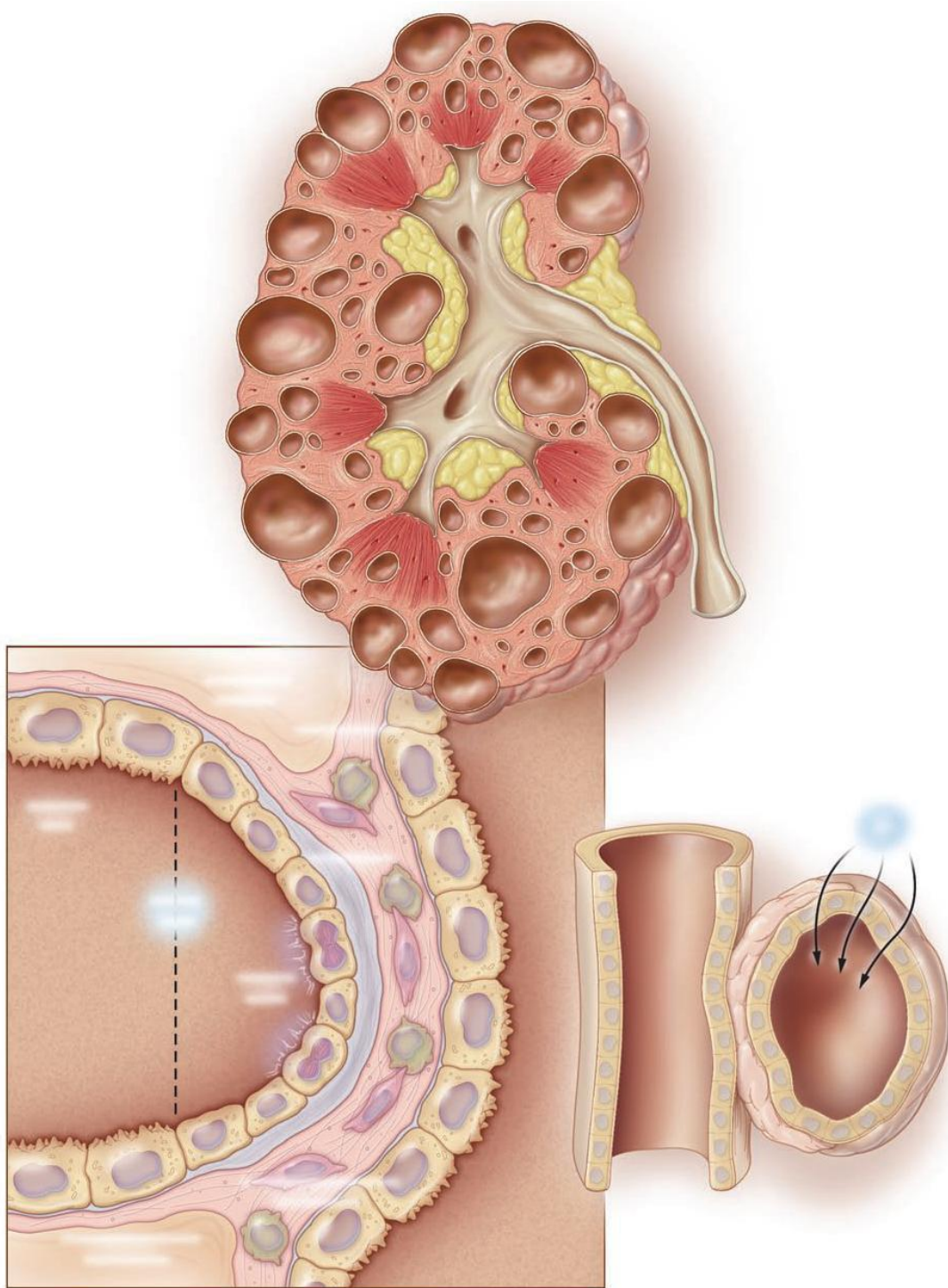
Na DPRAD desenvolve-se hiperplasia epitelial que causa proclivência da parede tubular. Posteriormente, destacam-se quistos saculares que crescem progressivamente e tornam-se preenchidos por fluido (derivado do filtrado glomerular) (Figura 2). Este processo de expansão, que pode ser acentuado pelos níveis de AMPc e EGF (factor de crescimento epidérmico), resulta da proliferação e secreção celulares. Simultaneamente há evidência de espessamento da membrana basal, infiltração macrofágica, neovascularização e fibrose intersticial precoce (Grantham 2008).

Foi proposto que a diferenciação anormal, a maturação e a apoptose são responsáveis pela formação de quistos na DPRAD. Pensa-se que os principais mecanismos bioquímicos responsáveis por esse fenómeno são a localização anormal da bomba NA-K-ATPase na membrana do lúmen (que pode favorecer a secreção de Na<sup>+</sup> e H<sub>2</sub>O para os quistos e seu consequente crescimento) e a diminuição do cálcio intracelular (que leva ao acúmulo de AMPc) (Torres and Harris 2009; Burton and Bennett 2010). Este aumento do AMPc através de diversos mecanismos facilita a migração da aquaporina 2 da membrana basolateral para a membrana apical, aumentando a permeabilidade osmótica da membrana e consequentemente o defeito precoce na capacidade de concentração urinária observado na DPRAD (Torra 2008; Torres and Harris 2009). O AMPc estimula também a secreção de cloro. Esta corrente

acarreta a entrada de sódio na cavidade dos quistos através de mecanismos paracelulares, o que causa o movimento da água através das aquaporinas (Ibraghimov-Beskrovnaya and Bukanov 2008). Associada a estes mecanismos existe também a hipótese da activação da via mTOR, que tem um papel importante na proliferação celular (Distefano, Boca et al. 2009). Esta activação será feita através da interacção entre a cauda da policistina 1 com a tuberina, sendo que a tuberina é o produto do gene TSC2 (um dos genes mutados na esclerose tuberosa) (Braun 2009). Como referido anteriormente, a via mTOR estimula o crescimento e proliferação celular e, por outro lado, a inibição da mTOR favorece a apoptose. Desta forma, uma disfunção na policistina 1 dá lugar a uma activação da mTOR (Torra 2008).

A patogénese da DPRAD inclui também um aumento da angiogénese que é promovida pela hipóxia induzida pelo aumento da expressão do VEGF (factor de crescimento do endotélio vascular) (Wuthrich and Serra 2009).

A DPRAD inicia-se *in utero*, e o crescimento quístico contribui para a morbidade, muito antes do início da insuficiência renal. Os quistos funcionam como estruturas autónomas e são responsáveis por expansão renal progressiva, que se correlaciona com a gravidade da doença (Grantham 2008).



**Figura 2 - Modelo de quisto renal e rim poliquístico (Grantham 2008).**

### **iii. FENÓTIPO**

As mutações nos genes PKD1 e PKD2 originam dois fenótipos indistinguíveis, caracterizados pela formação bilateral de quistos renais. Trata-se de uma doença sistémica que, além do rim, afecta outros órgãos como fígado (~80%), pâncreas (~10%), vasos arteriais (~10%), cérebro, vesículas seminais, cólon e membrana aracnoideia (~8%) (Grantham, Torres et al. 2006; Torres 2007).

Apesar dos indivíduos com mutações no gene PKD1 serem indistinguíveis daqueles com mutações no gene PKD2, estes últimos apresentam um curso da doença menos agressivo, com um diagnóstico mais tardio da doença, da HTA e da DRT (Chapman 2007). Já nas crianças afectadas pela DPRAD é possível descrever ligeiras diferenças entre aquelas com mutações no gene PKD1 daquelas com mutações no gene PKD2. Um estudo demonstrou que crianças com mutações no gene PKD1 tinham mais quistos renais e que estes eram mais volumosos, sendo também mais frequente a presença de HTA (Fencl, Janda et al. 2009).

Existem várias evidências que demonstram uma maior predisposição do sexo feminino para o desenvolvimento de quistos hepáticos e que esta doença pode ser exacerbada por gravidezes múltiplas ou exposição a estrogénios exógenos (Rossetti and Harris 2007).

Todos os casos familiares da DPRAD têm alteração genética idêntica, embora o curso da doença possa variar (Chapman 2007). Esta variedade de apresentação fenotípica faz pensar que, além dos dois genes identificados causadores da doença, factores ambientais e genes modificadores possam interferir (Rizk and Chapman 2003).



#### **iv. CLÍNICA**

Existe uma grande variabilidade clínica. Muitos doentes podem ser completamente assintomáticos, uma minoria pode apresentar sintomas precocemente mas, a grande maioria dos doentes apresentam alguns sinais e sintomas e são diagnosticados pela história familiar positiva ou pelo desenvolvimento de HTA (Bennett 2009).

##### a) MANIFESTAÇÕES RENAIAS

##### DOR ABDOMINAL E NO FLANCO

Em adultos, com DRPAD, a dor é o sintoma mais frequente (cerca de 60%) (Torres, Harris et al. 2007). Esta pode ser aguda, indicando um problema súbito como hemorragias quísticas, infecções e litíase renal, ou pode ser crónica. A dor crónica é uma dor mais difusa, normalmente associada à distensão da cápsula renal, ou à compressão das estruturas adjacentes (Heiwe and Bjuke 2009). Esta é mais comum em doentes com doença renal avançada e com rins aumentados (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

A dor é um sintoma que poderá diminuir a qualidade de vida de alguns doentes, na medida em que pode ter um efeito negativo nas relações sociais e consequências como distúrbios do sono, fadiga, ansiedade e depressão (Heiwe and Bjuke 2009).

##### HTA

A hipertensão arterial (HTA) é provavelmente a complicação mais séria, sobretudo se não tiver a devida intervenção médica e farmacológica (Bennett 2009). Segundo Torres et al é uma manifestação comum e é a principal causa para a progressão da doença renal,

mortalidade e morbidade cardiovascular características da doença (Torres and Harris 2009). Ocorre em aproximadamente 60% dos doentes com DPRAD e antes do declínio da função renal (Ecder, Edelstein et al. 2001). Doentes com idades compreendidas entre 20-34 anos, apesar de apresentarem uma função renal normal, têm HTA em 50% dos casos, sendo a idade média do diagnóstico da HTA de 32 anos nos homens e 34 anos nas mulheres (Schrier 2006; Torres 2007; Torres, Harris et al. 2007).

A hipertensão é um achado comum na maior parte das doenças crónicas progressivas do rim, no entanto a sua patogénese é ligeiramente diferente na DPRAD (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). No final dos anos 70 foram iniciados vários estudos clínicos sobre o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na patogénese da hipertensão na DPRAD, no entanto os mecanismos subjacentes à subida da pressão arterial permanecem obscuros (Ecder and Schrier 2001). Sabe-se que as alterações estruturais do rim têm um papel relevante e foi demonstrado através da angiografia, que o crescimento dos quistos estava associado à compressão do parênquima renal adjacente e dos seus vasos. Surgiu então a possibilidade de que a isquémia intra-renal resultante estaria associada à activação do SRAA (Doulton, Sagar-Malik et al. 2006; Schrier 2006). Esta activação crónica do SRAA na DPRAD foi previamente confirmada através da demonstração do aumento de grânulos de renina nas proximidades do aparelho justaglomerular, e pela presença de renina nas células dos pequenos vasos que cobrem a parede dos quistos em amostras de autópsias e nefrectomias. Além disso, o fluído dos quistos na DPRAD é rico em renina, como foi demonstrado por Torres et al.

A activação deste SRAA intrarrenal e o dano progressivo dos glomérulos e túbulos poderão levar à retenção de sódio e água na DPRAD (Amico, Kalbermatter et al. 2009).

Na patogénese da HTA e falência renal existe também a considerar um papel multifactorial da angiotensina II. Esta pode promover a proliferação quística, a fibrose

intersticial, o aumento da resistência vascular sistémica e a retenção de sódio (Eccer and Schrier 2001). Resumindo, a HTA parece correlacionar-se com a expansão do volume renal e hiperactividade do SRAA.

Nos doentes com DPRAD, a hipertensão de difícil controlo ou mal controlada está associada a uma elevada incidência de hipertrofia ventricular esquerda. É também reconhecida como um factor de risco para complicações cardiovasculares, que são a causa de morte mais comum em doentes com DPRAD (Kelleher, McFann et al. 2004).

### INFECCÃO, HEMORRAGIA RENAL E HEMATÚRIA

Os quistos renais estão associados a algumas das complicações da DPRAD: hemorragia renal, hematúria macroscópica e infecção do tracto urinário (Sallee, Rafat et al. 2009).

A hematúria ocorre em cerca de 35 a 50% dos doentes com DPRAD (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). O epitélio dos quistos pode produzir factor de crescimento do endotélio vascular e promover a angiogénese (Torres, Harris et al. 2007). A excessiva angiogénese quística predispõe à hemorragia intraquística dolorosa. Se a hemorragia se perpetua pode causar ruptura quística para o sistema colector (com hematúria macroscópica) ou para o compartimento subcapsular (com formação de hematoma retroperitoneal). A hematúria macroscópica pode ser o primeiro sinal da DPRAD em doentes jovens que participem em desportos com contacto físico (Grantham 2008).

O diagnóstico da infecção de um quisto renal num doente com DPRAD pode ser difícil. A apresentação típica inclui febre e dor abdominal, duas características inespecíficas que se incluem num vasto conjunto de diagnósticos diferenciais como: pielonefrite, abscessos

perinefricos ou perihepáticos, hemorragia de um quisto renal e ainda uma patologia intra-abdominal não relacionada com a DPRAD (Alam and Perrone 2009).

### INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO

Como o resto da população, as infecções do tracto urinário (ITU's) afectam mais mulheres do que homens, sendo as enterobactérias os agentes mais implicados (Torres, Harris et al. 2007). Em ambos os sexos, a pielonefrite e as infecções quísticas são complicações particularmente graves, com manifestações de dor abdominal ou no flanco, febre e calafrios.

### NEFROLITÍASE

A litíase renal é duas vezes mais prevalente em doentes com DRPAD, quando comparado com a população geral (Grantham 2008). Cerca de 20% dos doentes têm cálculos renais, que podem ser compostos por ácido úrico ou oxalato de cálcio (Torres, Harris et al. 2007). Pensa-se que os cálculos de ácido úrico são quase tão comuns como os de oxalato de cálcio (Braun 2009).

Existem vários factores que contribuem para a formação dos cálculos, entre eles estão: a diminuição da excreção de amónia, o pH urinário baixo, a baixa concentração de citratos urinários e ainda a estase urinária devido à alteração da anatomia normal do rim (Torres, Harris et al. 2007).

## INSUFICIÊNCIA RENAL E CARCINOMA DAS CÉLULAS RENAIAS

A evolução da DPRAD para insuficiência renal é muito variável. Geralmente o crescimento quístico lento e progressivo, na maior parte dos casos não reconhecido, está associado ao início de nictúria e perda da capacidade de concentração urinária (na adolescência), desenvolvimento de hipertensão na idade adulta (23-30anos) e deterioração progressiva da função renal a partir dos 40-45anos (Wolyniec, Jankowska et al. 2008). Há um decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG) em média de 4,9-5,9 ml/min/ano, atingindo por volta dos 60 anos a falência renal. (Torres, Harris et al. 2007).

O estudo CRISP veio confirmar a relação entre o tamanho do rim e a sua função (Torres and Harris 2009). O aumento dos quistos, que condiciona o aumento do rim, leva ao declínio da função renal (Grantham, Torres et al. 2006). Esta expansão quística vai destruindo a normal função do parênquima renal, causando hipertensão e dor, entre outras complicações, mas a função renal permanece relativamente estável até o rim atingir um tamanho crítico (Braun 2009).

Existem outros factores de risco que podem contribuir para a falência renal, entre eles temos: sexo masculino (em particular nos doentes com um genótipo PKD2), raça negra, um primeiro episódio de hematúria antes dos 30 anos, aparecimento de hipertensão antes dos 35 anos, hiperlipidémia, baixos níveis de HDL e traço falciforme (Torres, Harris et al. 2007).

A falência renal e a hipertensão têm um desenvolvimento mais precoce nos doentes com um genótipo PKD1 do que aqueles com um genótipo PKD2 (Grantham, Torres et al. 2006). Assim, PKD1 é uma condição mais severa, com idade média de DRT aos 54 anos, contrariamente os 73 anos para PKD2. Além disso, doentes com DPRAD têm um declínio da TFG mais rápido do que aqueles com outras patologias renais (Ruggenenti, Remuzzi et al. 2005).

A dissociação entre o crescimento dos quistos e a tardia diminuição da TFG pode ser explicada pelos mecanismos compensatórios (hiperfiltração glomerular), que mantêm a função renal virtualmente normal durante décadas. Após a exaustão destes mecanismos de compensação renais, a TFG decai de forma rápida, levando à DRT em apenas poucos anos (Wuthrich and Serra 2009).

A associação entre o carcinoma das células renais (CCR) e a DPRAD é controversa. O diagnóstico do CCR nesta população de doentes é difícil devido à distorção anatómica, radiológica e da arquitectura renal e também pela sintomatologia inespecífica (Hajj, Ferlicot et al. 2009).

## b) MANIFESTAÇÕES EXTRA RENAIS

### QUISTOS HEPÁTICOS

Os quistos hepáticos, que ocorrem na DPRAD, são diferentes daqueles que ocorrem na Doença Poliquística do Fígado. Esta última não está associada a aneurismas cerebrais nem a envolvimento renal e resulta da mutação de genes diferentes (Bennett and Rose 2010). A DPRAD cursa, muitas vezes, com quistos hepáticos. Estes desenvolvem-se em cerca de 80% dos doentes, sendo a manifestação extrarenal mais comum (Braun 2009; Torres and Harris 2009).

A frequência destes quistos aumenta com a idade, sendo raros em crianças. No estudo CRISP a sua prevalência na RMN é 58, 85 e 94% nas idades de 15-24, 25-35 e 35-46 anos, respectivamente (Torres and Harris 2009). Estes são maiores e mais frequentes nas mulheres, facto que se deve ao importante papel dos estrogénios no seu crescimento (Grantham 2008; Torres and Harris 2009). Graças ao papel atribuído aos estrogénios na promoção do

crescimento quístico, os estrogénios exógenos e gravidezes de repetição são factores de risco. Raramente, esta complicação pode resultar em doença hepática poliquística severa com dor incapacitante e necessidade de intervenção cirúrgica (Vora, Perrone et al. 2008).

Normalmente a presença de quistos hepáticos é assintomática mas, com a melhoria da qualidade de vida e novas oportunidades de tratamento como diálise e transplante, os sintomas tornaram-se mais frequentes devido à maior longevidade dos doentes. Estes podem resultar do aumento do fígado e da compressão de várias estruturas, ou de uma complicação dos próprios quistos. Os sintomas variam consoante a causa e se sobrevier efeito de massa, sintomas como dispneia, saciedade precoce, refluxo gastroesofágico, dor lombar, obstrução venosa, compressão da veia cava inferior, icterícia obstrutiva pela compressão do ducto biliar, poderão surgir. Quando a causa está relacionada com o próprio quisto poderá surgir hemorragia, infecção e mais raramente torção ou ruptura do quisto (Torres and Harris 2009).

### DOENÇA CARDIOVASCULAR

As complicações cardiovasculares na DPRAD estão associadas às complicações naturais de IRC e da HTA caso não controlada (Rahman, Niaz et al. 2009).

Na DPRAD verifica-se a existência de um fenótipo vascular específico, em que antes do desenvolvimento de HTA ou perda de função renal, se verifica a presença de anormalidades no funcionamento endotelial, disfunção ventricular e redução do fluxo sanguíneo renal, assim como, diminuição precoce da excreção renal de sódio (Eccer and Schrier 2001; Oflaz, Alisir et al. 2005). A hipertensão está presente em 35% das crianças com DPRAD e está associada à anormal hipertrofia da parede ventricular (Grantham 2008). Com o decorrer da doença, aqueles que apresentam hipertensão não controlada, desenvolvem precocemente e com maior gravidade hipertrofia do ventrículo esquerdo (Bennett 2009).

A nível cardíaco a patologia valvular é a mais frequente (Torres and Harris 2009). Entre as mais comuns está o prolapso da válvula mitral, sendo um achado em 25% das ecocardiografias dos doentes com DPRAD. Insuficiência aórtica também pode ocorrer associada à dilatação de raiz da aorta (Torres, Harris et al. 2007).

### ANEURISMAS INTRACRANEANOS E HEMORRAGIA

#### SUBARACNOIDEIA

Apesar de só estar presente em aproximadamente 5% dos doentes com DPRAD, o aneurisma intracraniano é provavelmente a manifestação extrarrenal mais severa (Bennett 2009). Doentes com DPRAD têm uma prevalência aumentada de aneurismas intracranianos quando comparados com a população geral (4.0%-11.7% vs 1%). Além disso, a ruptura de um aneurisma intracraniano é causa de 4 a 7% das mortes na DPRAD e ocorre numa idade mais precoce do que na população em geral (Schrier 2006).

Doentes com história familiar de aneurismas intracranianos ou hemorragia subaracnoide têm um risco mais elevado de desenvolver tais complicações. A ruptura de um aneurisma na DPRAD é mais frequente em aneurismas de grandes dimensões, geralmente antes dos 50 anos e/ou em doentes com hipertensão mal controlada (Bennett and Rose 2010).

### DOENÇA DIVERTICULAR DO CÓLON E HÉRNIAS

A doença diverticular do cólon é comum na DRT, mais nos doentes com DPRAD do que em doentes com outra patologia renal (Torres and Harris 2009). Dor abdominal (difícil de distinguir da dor provocada pelos quistos renais), diarreia e fezes heme-positivas podem ocorrer (Bennett and Rose 2010).



As hérnias umbilicais, do hiato e inguinais são também mais prevalentes nesta população (Braun 2009).

### OUTROS ORGÃOS

O desenvolvimento de quistos pode ocorrer em diversos locais. Vesículas seminais, pâncreas e aracnóide apresentam quistos em 40%, 5% e 8% dos doentes, respectivamente (Torres, Harris et al. 2007).

As alterações quísticas no sistema reprodutivo do homem demonstram uma frequência de 39% de quistos nas vesículas seminais, sendo esta uma potencial causa de infertilidade (Chapman 2007).

## v. DIAGNÓSTICO

### a) DRPAD

A frequência do diagnóstico em doentes assintomáticos mas com risco de desenvolver DPRAD aumentou de 40% para mais de 59% durante a metade do século passado. Com a informação prognóstica disponível em relação ao tipo de gene da DPR, ao volume renal em relação com a idade e aos potenciais tratamentos, as indicações para uma avaliação pré-assintomática para DPRAD irão aumentar (Chapman 2007).

Na maioria dos casos, o diagnóstico estabelece-se com base na história familiar positiva e nos exames de imagem que mostram doença renal quística bilateral e, possivelmente, quistos hepáticos, sendo a ecografia o exame mais frequentemente utilizado (Bennett 2009).

O benefício destes exames complementares de diagnóstico assenta na confirmação de um diagnóstico, na detecção e tratamento precoce das complicações da doença e numa selecção de membros da família não afectados como potenciais dadores de órgão para transplantes renais (Torres, Harris et al. 2007).

### ECOGRAFIA

A ecografia, devido ao seu baixo custo, inocuidade e facilidade de execução, é o exame complementar de diagnóstico mais comumente usado (Torres and Harris 2009). Esta detecta quistos que tenham 1cm ou mais de diâmetro e é altamente sensível no diagnóstico em adultos. Este exame complementar de diagnóstico é capaz de diagnosticar a DPRAD mesmo *in*

*utero* sendo, neste caso, um achado comum em fetos afectados pela doença uma ecogenicidade renal aumentada (Schrier 2006; Chapman 2007).

O número de quistos necessários para o diagnóstico desta doença varia com a idade e a história familiar, isto é, se o paciente é de uma família com mutação no gene PKD1 ou PKD2.

A DPRAD com história familiar do tipo1 era diagnosticada com base nos critérios propostos por Ravine: pelo menos dois quistos uni ou bilaterais em indivíduos com idades compreendidas entre os 15-30

anos, pelo menos dois quistos bilaterais entre os 30-59 anos; e pelo menos quatro quistos bilaterais em maiores de 60 anos (Grantham 2008). Actualmente, estes critérios foram ligeiramente alterados com vista a melhorar a sua performance no diagnóstico da doença (Tabela 1). Tais critérios são também usados em doentes com genótipo familiar desconhecido (Pei, Obaji et al. 2009; Torres and Harris 2009).

| <b>Critérios de diagnóstico revistos</b>               |  |
|--|--|
| <b>Idade (anos)</b>                                    | <b>Critérios</b>                       |
| 15 – 39  | ≥ 3 quistos renais (uni ou bilaterais) |
| 40 – 59  | ≥ 2 ou mais quistos renais em cada rim |
| ≥60  | ≥ 4 quistos em cada rim                |
| <b>Critérios de exclusão para indivíduos com risco</b> |  |
| 15 – 39  | < 1 quisto                             |
| 40 - 59  | < 2 quistos                            |
| ≥ 60   | < 4 quistos                            |

**Tabela 1 – Critérios ecográficos para o diagnóstico da DPRAD (Torres and Harris 2009)**

Em doentes com DPRA com história familiar do tipo 2 os critérios usados são ligeiramente diferentes. Para doentes com idade compreendida entre os 15-19 anos será

necessária a presença de um quisto bilateralmente ou dois quistos unilaterais; para idades entre os 20 – 29 anos são necessários três quistos no total e pelo menos um em cada rim; para idades compreendidas entre os 30 – 59 anos para o diagnóstico é necessária a presença de dois quistos bilaterais e, por fim, para indivíduos com mais de 60 anos é necessária a presença de quatro quistos bilateralmente (Wolyniec, Jankowska et al. 2008).

A formação dos quistos é um processo dependente da idade, desta forma a taxa de falsos-negativos baseados no diagnóstico ecográfico é maior nos indivíduos jovens de risco (com história familiar) ou naqueles com mutação no gene PKD2, pois este está associado a um início mais tardio da doença (Zhao, Paterson et al. 2008).

### RMN E TC

RMN e TC são exames que apresentam uma grande sensibilidade na detecção dos quistos, no entanto, o seu alto custo e menor disponibilidade fazem da ecografia o exame de primeira linha para o diagnóstico da DPRAD (Bennett 2009). Em casos de doentes com um número reduzido de pequenos quistos, a RMN em ponderação T2 é mais sensível e identifica quistos com 3mm de diâmetro. O uso de TC com contraste é igualmente sensível mas implica a utilização de radiação ionizante nefrotóxica (Grantham 2008). Esta característica era considerada vantajosa relativamente à TC pois, até recentemente, o gadolínio era considerado não nefrotóxico. No entanto, vários estudos têm provado que este contraste intravenoso está associado a nefrotoxicidade. Em 2006, a Fibrose Sistémica Nefrogénica foi associada ao uso de gadolínio. A *Food and Drug Administration* (FDA) não recomenda o uso de gadolínio em doentes com insuficiência renal aguda ou crónica com uma TFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Schlaudecker and Bernheisel 2009). Desta forma, é preferível o uso da RMN sem gadolínio nos doentes com DPRAD (Bae, Tao et al. 2009).

## TESTES GENÉTICOS

A evolução da genética permitiu a sequenciação do DNA de cada indivíduo, mas a um custo muito elevado. Assim, os testes genéticos são apenas usados em casos atípicos e duvidosos ou em caso de possível dador com história familiar da doença (Bennett 2009).

### b) COMPLICAÇÕES RENAIIS – ITU's INFECÇÃO E HEMORRAGIA INTRAQUÍSTICA

Nas mulheres, o diagnóstico de infecções do tracto urinário inferior (assim como o tratamento) é semelhante ao da população geral (Sklar, Caruana et al. 1987). Pelo contrário, na população masculina está indicada a avaliação imagiológica e urológica. Em relação à pielonefrite e/ou infecção quística sintomática(s) o seu desenvolvimento pode requerer hospitalização e realização de hemo e uroculturas (Grantham 2008).

Na infecção intraquística, o uso da imagiologia convencional como ecografia, TC, ou RMN no diagnóstico de uma infecção poderá ser inconclusivo, tanto na sua localização como na distinção entre uma infecção de um quisto e uma hemorragia ou pielonefrite. A urocultura é normalmente negativa, já que os quistos renais, habitualmente, se separam do nefrónio, devendo o médico, quando possível, obter hemocultura ou proceder à aspiração do quisto (Alam and Perrone 2009). Segundo Sallee et al, o uso da PETscan é o melhor método de diagnóstico de infecções de quistos (Sallee, Rafat et al. 2009).

### c) RASTREIO ANEURISMAS INTRACRANEANOS

Na DPRAD, aos doentes com queixas de cefaleia intensa e/ou sinais e sintomas focais de novo, a angioressonância magnética (angio-RMN) está indicada para excluir o diagnóstico de AIC (Gibbs, Huston et al. 2004).

O rastreio de aneurismas intracraneeanos faz-se quando existe história familiar de aneurismas intracraneeanos ou acidente vascular cerebral ou, como referido anteriormente, aquando do início de sintomatologia como cefaleia ou outro sintoma do sistema nervoso central (Grantham 2008). Com um rastreio negativo, um follow up após 5 anos está indicado. Com o rastreio positivo aqueles que apresentem aneurismas com tamanho inferior a 7-10mm deverão fazer um follow-up anual durante 2-3 anos e depois a cada 2 a 5 anos, se o aneurisma for clínica e radiologicamente estável. Para doentes com risco elevado de ruptura espontânea e/ou AIC com diâmetro superior a 10mm existe indicação cirúrgica (Bennett and Rose 2010).

## **vi. RASTREIO DA DPRAD**

A inexistência de intervenções eficazes na prevenção do crescimento quístico justifica a ausência de rastreio da DPRAD em crianças assintomáticas. No entanto, já que se trata de uma doença hereditária, o rastreio com recurso a métodos imagiológicos deveria ser oferecido a indivíduos maiores de 18 anos com o objectivo de prevenir doença cardiovascular, HTA e as outras complicações relacionadas com a doença (Grantham 2008).

## **vii. ACONSELHAMENTO GENÉTICO E RASTREIO DE FAMILIARES**

O doente deve ser aconselhado a informar os familiares de primeiro grau a quem o rastreio deve ser facultado.

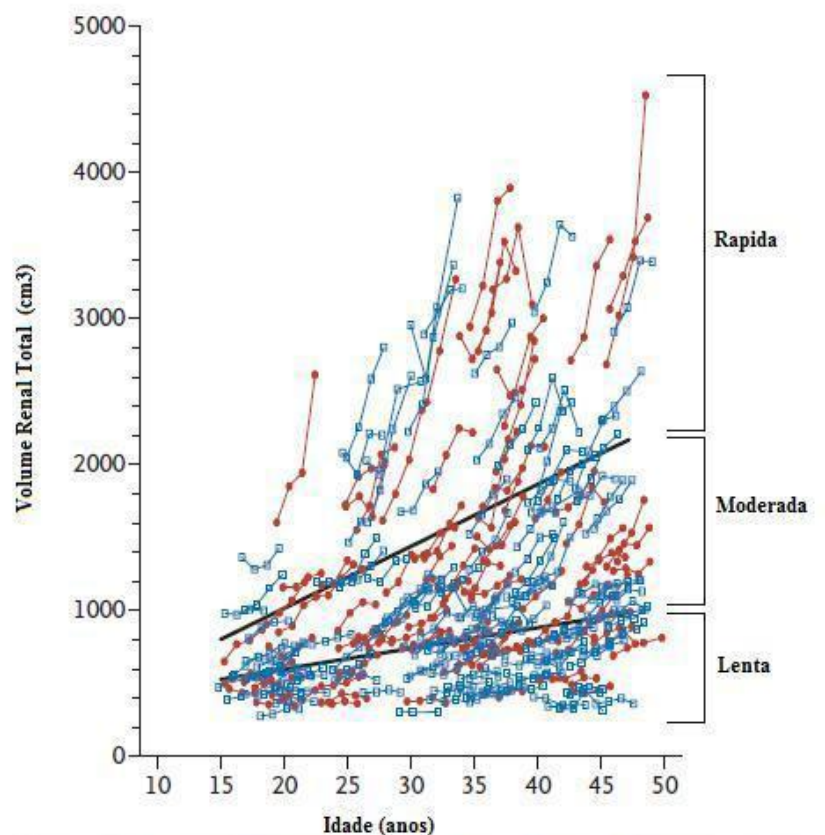
A reprodução e as suas questões envolventes devem ser tidas em atenção. Ao casal deve ser fornecido o estudo genético para ambos antes da concepção e no caso de gravidez confirmada o diagnóstico pré-natal deve ser aconselhado. As grávidas com DPRAD devem ter um controlo da TA mais apertado, uma vez que a presença de HTA na gravidez pode levar a complicações como pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intra-uterino (Vora, Perrone et al. 2008).

## **viii. MONITORIZAÇÃO E CURSO DA DOENÇA**

Em cada doente, com o diagnóstico de DPRAD, é importante a monitorização das complicações urinárias e cardiovasculares. O diagnóstico precoce da hipertensão é de extrema importância, uma vez que o desenvolvimento desta implica progressão da DPR e deve, por

isso, ser tratada agressivamente de acordo com os níveis estipulados (Grantham 2008; Wolyniec, Jankowska et al. 2008).

Na maioria dos doentes, a função renal permanece intacta até aproximadamente à quarta década de vida (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). A hiperfiltração nos nefrónios remanescentes mantém, inicialmente, os níveis de creatinina sérica dentro da normalidade. A avaliação periódica da creatinina sérica é uma medida de rotina, embora seja insensível para monitorizar a progressão da doença, especialmente em indivíduos jovens (Grantham 2008). Estudos de imagem (Ecografia, RMN ou TC) são úteis na medição do volume renal, que parece ser um factor preditivo (independente da idade) da taxa de progressão e risco de insuficiência renal (Grantham,



Torres et al. 2006) (Gráfico 2).

Habitualmente, valores superiores a 1500ml correlacionam-se com o declínio da TFG.

Geralmente, o crescimento renal é simétrico e constante, sendo que o volume combinado total dos rins poliquísticos no adulto

frequentemente excede os 1000ml (Grantham 2008).

**Gráfico 1 - Volume renal total (soma dos volumes do rim direito e rim esquerdo) é mostrado em 232 mulheres (pontos azuis) e homens (pontos vermelhos) estudados ao longo de 3 anos. O volume renal total aumentou progressivamente na maioria dos doentes mas com taxas muito variáveis. As duas linhas sobre os pontos demarcam as taxas de progressão lenta, moderada e rápida. A taxa de progressão da doença em um adulto de qualquer idade pode ser determinada através da determinação do comprimento, largura e espessura do rim com recurso à ressonância magnética, TC ou ecografia. Adaptado de Grantham et al (Grantham 2008).**



Recentemente, um estudo prospectivo (CRISP) foi realizado para avaliar a utilidade da RMN na monitorização da taxa de progressão do volume renal na DPRAD. Neste contexto, a RMN foi considerada mais sensível em comparação com a ultrasonografia e tão eficaz quanto a TC (Chapman, Guay-Woodford et al. 2003). Demonstrou-se que a taxa de expansão renal anual média é de 5,27% e que antes do declínio mensurável da função renal, a monitorização do volume renal pode ser realizada através de RMN (Grantham, Torres et al. 2006). Apesar desta perspectiva deverá ser ponderado a relação custo/benefício e a acessibilidade deste exame.

Uma constante vigilância e uma abordagem agressiva na tensão arterial (TA), um rápido controlo de uma infecção e o rastreio frequente de complicações poderão melhorar o controlo destes doentes (Rahman, Niaz et al. 2009).

## **ix. TERAPÊUTICA**

Actualmente, a terapêutica da DPRAD está mais direccionada para a redução da morbidade e mortalidade resultantes das complicações da doença (Torres and Harris 2009). Sendo assim, consiste em medidas de suporte que visam principalmente impedir o declínio da função renal.

### **a) COMPLICAÇÕES RENAIIS**

#### **DOR**

O controlo da dor na DPRAD é especialmente difícil uma vez que, sendo uma doença renal crónica, a margem de segurança entre o alívio da dor e a toxicidade renal é muito pequena, o que complica a prescrição de analgésicos (Heiwe and Bjuke 2009).

Em primeiro lugar, devem ser excluídas causas de dor que necessitem de intervenção cirúrgica como infecção, cálculos ou tumores (Torres, Harris et al. 2007). Várias técnicas no controlo da dor podem ser usadas, nomeadamente: modificação do estilo de vida, evitar actividades que agravem a dor, antidepressivos tricíclicos e intervenções clínicas como o bloqueio do nervo esplâncnico com anestesia local ou corticoesteroides. Os opióides devem ser reservados para episódios graves. Quando há falha dos métodos conservadores uma intervenção cirúrgica deve ser considerada (Torres, Harris et al. 2007). A dor abdominal e nos flancos, provocada por um aumento acentuado dos rins ou do fígado, pode ser incapacitante num pequeno grupo de doentes com DPRAD. Nestes doentes, uma aspiração cirúrgica ou esclerose dos quistos leva a um alívio da dor (Kim and Cho 2009). A nefrectomia ou embolização da artéria renal pode ser considerada em doentes que se encontrem já em doença renal terminal (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

## INFECÇÃO E HEMORRAGIA RENAL

As hemorragias são normalmente auto-limitadas e respondem bem a um tratamento conservador com repouso, analgesia e hidratação (Torres, Harris et al. 2007). Todos os doentes devem a ser aconselhados a evitar desportos em que o traumatismo abdominal possa ocorrer (Grantham 2008).

Ao contrário das hemorragias, as infecções quísticas têm um tratamento mais difícil. Uma falha no tratamento pode acontecer devido à difícil penetração dos antibióticos nos quistos. Os agentes lipofílicos penetram nos quistos mais consistentemente e, por isso, o uso de fluoroquinolonas tem uma maior difusão nos quistos e uma melhor actividade bactericida (Torres, Harris et al. 2007; Sallee, Rafat et al. 2009). Se após 1-2 semanas de antibioterapia a febre persistir deverá ser feita a drenagem dos quistos infectados (cirúrgica ou percutânea). Se for o caso de doença renal terminal, deverá ser feita a nefrectomia (Torres, Harris et al. 2007).

## NEFROLITÍASE

Como profilaxia, o doente deverá ingerir grandes quantidades de água (Torres, Harris et al. 2007). A estratégia terapêutica é idêntica á da população em geral e engloba: hidratação, correcção de factores metabólicos e remoção dos cálculos ou litotricia (Grantham 2008). O tratamento de cálculos obstrutivos é mais difícil do que os casos de litíase renal idiopática. A cistoscopia pode ser complicada num quisto infectado, e um quisto de grandes dimensões pode levar à difícil execução de uma nefrostomia ou da litotricia extracorpórea. Apesar destas preocupações, a litotricia extracorporea teve sucesso em doentes com pequenos cálculos (<2cm de diâmetro) nos cálices ou pélvis renal (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

## DOENÇA RENAL TERMINAL

No período compreendido entre 1985-1992 e o período entre 1992-2002 verificou-se o aumento da idade média de desenvolvimento de doença renal terminal (~10anos). Este atraso na progressão da perda de função renal pode ser atribuído à utilização de inibidores do sistema renina-angiotensina no tratamento da HTA (Grantham 2008).

Doentes com DPRAD que evoluem para doença renal terminal necessitam de terapia de substituição renal. Como outros doentes com doença renal terminal, as opções incluem diálise ou transplante renal (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). Regra geral, os doentes com DPRAD tem melhores resultados relativamente à morbilidade e mortalidade em relação à diálise do que aqueles com doença renal terminal por outras causas (Torres, Harris et al. 2007).

A diálise peritoneal pode ser utilizada quando os rins não são volumosos havendo no entanto, um risco aumentado de hérnias (Torres, Harris et al. 2007). Esta é menos utilizada que a hemodiálise, uma vez que é difícil para os doentes suportar grandes volumes de líquido na cavidade peritoneal devido ao tamanho aumentado dos rins (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). No entanto, o uso de heparina na hemodiálise pode ser problemático nos doentes com hematuria (Grantham 2008).

O transplante é o tratamento de escolha para a doença renal terminal nos doentes com DPRAD. As complicações renais após o transplante não são diferentes do resto da população submetida a transplante renal (Torres, Harris et al. 2007). No entanto, algumas complicações poderão ser mais frequentes nesta população de doentes, nomeadamente aparecimento de diabetes mellitus de novo, eritrocitose pós-transplante, aneurismas sintomáticos, infecções do trato urinário, diverticulites e patologia gastrointestinal com necessidade de cirurgia (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). A nefrectomia bilateral, antes ou no momento do

transplante, elimina as complicações da DPRAD e não aumenta significativamente as complicações gerais (Sulikowski, Tejchman et al. 2009). Como tratamento de longa duração o transplante renal proporciona uma melhor qualidade de vida do que a diálise. Entre os doentes transplantados 75 a 80% tem função renal preservada aos 5 anos com resultados semelhantes aos da população em geral (Perrone, Ruthazer et al. 2001).

### HTA

O controlo rigoroso da tensão arterial poderá prevenir a progressão da doença renal e diminuir o risco da morbilidade cardiovascular que caracteriza os doentes com doença renal crónica (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

No tratamento da hipertensão, duas questões fundamentais terão de ser feitas: qual o valor ideal de tensão arterial a atingir e quando se deve iniciar o tratamento antihipertensor. O valor ideal a atingir continua a ser uma questão controversa. Os estudos existentes não comprovam que um controlo mais rigoroso da tensão arterial seja benéfico. No entanto, é possível que uma TA <120/80mmhg possa proporcionar benefícios cardiovasculares entre os doentes com DPRAD com HTA e hipertrofia ventricular esquerda (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

Os doentes com HTA e DPRAD respondem bem aos IECAs e ARAs uma vez que, como descrito anteriormente, a isquémia focal induzida pelos quistos estimula o SRAA (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). Um estudo prospetivo randomizado demonstrou que os IECAs revertiam a hipertrofia ventricular esquerda em maior medida que os bloqueadores dos canais de cálcio em doentes com DPRAD. Nesse mesmo estudo provou-se que um controlo mais agressivo da pressão arterial (<120/80mmHg) nos doentes com DPRAD estava

associado a uma reversão da HVE em maior escala do que quando controlada com os valores standard da pressão arterial (<135/85mmHg) (Kelleher, McFann et al. 2004).

A melhoria no controlo da tensão arterial em doentes com DPRAD e o uso de IECAs estão associados a um início mais tardio da doença renal terminal, tanto em homens como mulheres com DPRAD (Kelleher, McFann et al. 2004). Estes revertem parcialmente a diminuição do fluxo sanguíneo renal, a resistência vascular renal e, conseqüentemente, aumentam a taxa de filtração. (Braun 2009).

O estudo HALT – PKD (tabela 2) avalia a hipótese que sugere a superioridade, no atraso da progressão ou diminuição do declínio da função renal, da terapêutica combinada de inibidores do SRAA (IECAs e ARAs) em comparação à utilização isolada de IECAs. Este ensaio clínico também pretende determinar se em doentes com função renal preservada, níveis baixos de TA (110/75mmHg) têm resultados superiores em relação aos valores standards. Este estudo está ainda em curso, tendo início em 2006 e termina em 2013 (Torres and Harris 2009).

Embora sejam necessários mais estudos sobre a eficácia e segurança, o uso do Aliskireno na DPRAD afigura-se vantajoso. Este é o primeiro inibidor directo da renina, aprovado recentemente como um antihipertensor. Os IECAs e ARAs, ao contrário do Aliskireno, bloqueam o mecanismo de feedback negativo, aumentando de forma compensatória a actividade da renina no plasma. Assim, o Aliskireno actuando directamente no ponto de activação do SRAA, poderá ter um efeito superior aos IECAs e ARAs ao neutralizar a actividade da renina plasmática. (Amico, Kalbermatter et al. 2009)

Em tom de conclusão, um bom seguimento e controlo da DPRAD deve incluir a manutenção da pressão arterial em valores de 120/80 mmHg e uma precoce inibição do

SRAA na presença de uma TA acima deste valor, de microalbuminúria e/ou de HVE (Schrier 2006).

## b) COMPLICAÇÕES EXTRA RENAIIS

### QUISTOS HEPÁTICOS

A maioria dos casos de quistos hepáticos não necessita de tratamento. Raramente, esta complicação necessita de intervenções para a redução do volume dos quistos e do tamanho do fígado. Caso seja necessário, o procedimento é escolhido segundo a anatomia e distribuição dos quistos (Torres, Harris et al. 2007). Em relação à abordagem terapêutica, recomenda-se drenagem percutânea seguida de esclerose drenagem laparoscópica (ou fenestração cirúrgica) em quadros com múltiplos quistos (Torres 2007). Caso o aumento hepático reduza a qualidade de vida a hepatectomia parcial, pode ser recomendada (Que, Nagorney et al. 1995).

Em casos excepcionais, a doença hepática poliquística é mais grave do que a doença renal exigindo transplante hepático antes da necessidade de terapêutica renal de substituição (Bennett 2009).

Por fim, em caso de infecção dos quistos hepáticos o melhor tratamento é a drenagem e antibioterapia. Os antibióticos mais eficazes no tratamento das infecções típicas são as fluoroquinolonas e trimetoprim-sulfametoxazol (Torres, Harris et al. 2007).

### ANEURISMAS INTRACRANIANOS

Quando é encontrado um aneurisma assintomático, a recomendação para intervenção depende de vários factores, particularmente do seu tamanho, localização, morfologia,

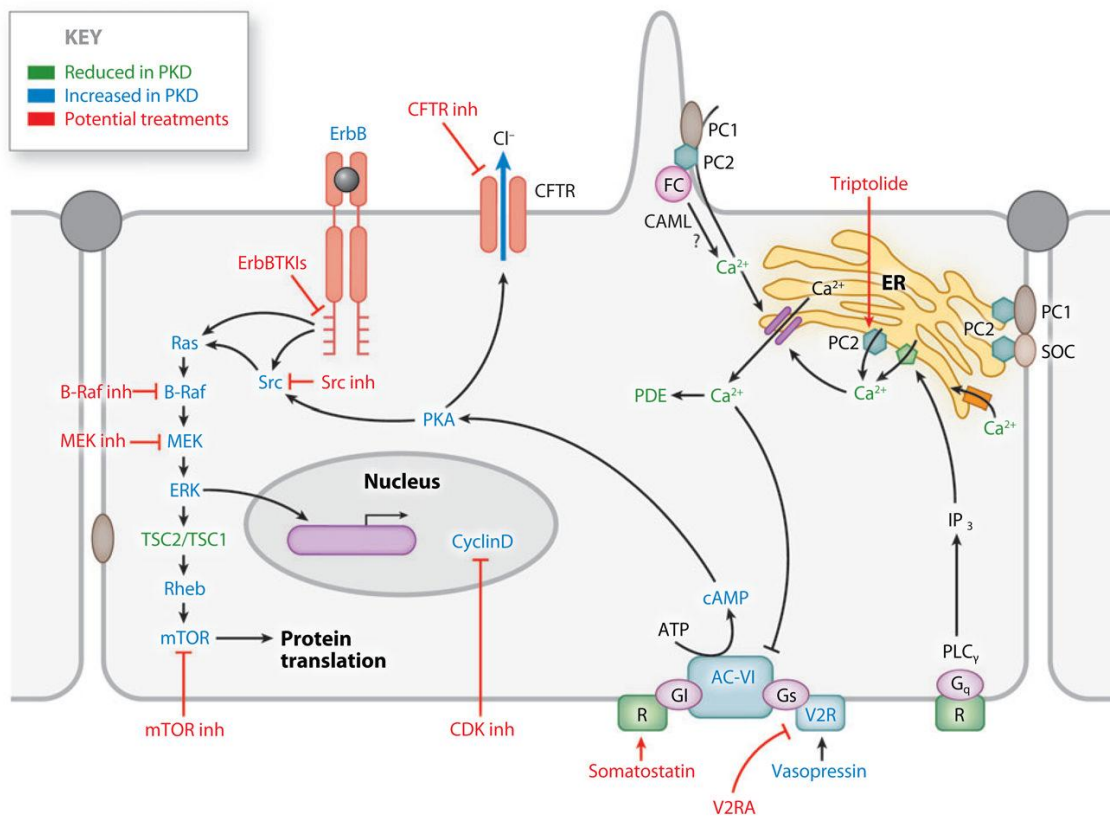
antecedentes de hemorragia subaracnoide de outro aneurisma, idade e estado geral do doente e se o aneurisma é tratável com cliques ou através de cateter com o uso de *coils*. (Torres, Harris et al. 2007)

Aneurismas de qualquer tamanho desde que sintomáticos ou aqueles com mais de 7 – 10 mm de diâmetro devem ser submetidos a intervenção cirúrgica ou a reparação endovascular, já que têm um maior risco de ruptura. Doentes com aneurismas intracranianos abordados de forma conservadora devem evitar fumar, consumo excessivo de álcool, hipertensão mal controlada, fármacos estimulantes, drogas ilícitas, esforço excessivo e manobras de valsalva (Bennett and Rose 2010).



### c) PROGRESSÃO DA DOENÇA – NOVAS TERAPÊUTICAS

Nenhum tratamento específico tem eficácia comprovada na prevenção ou na progressão da doença no entanto, existem algumas terapias promissoras (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). Com o avanço no conhecimento das vias de sinalização e alterações celulares na DPRAD, surgiu a possibilidade de novas abordagens terapêuticas inibidoras do desenvolvimento quístico, algumas das quais estão a ser testadas actualmente (tabela 2).



**Figura 3 – Alterações celulares associadas à DPR. Potenciais tratamentos que visam actuar nas vias desreguladas da doença (Harris and Torres 2009).**

## ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA VASOPRESSINA

A principal causa da proliferação celular, actuando através da adenilciclase e do AMPc é a vasopressina (Braun 2009). No nefrónio distal e ducto colector, (locais principais de crescimento quístico) a regulação da concentração de AMPc é influenciada pela vasopressina via receptores V2 (RV2VP). Estes receptores localizam-se na membrana basolateral das células principais e estão acoplados a uma proteína G que estimula a produção de AMPc (Torra 2008). Este facto sugeriu o benefício potencial dos antagonistas RV2VP na DPRAD, cujos estudos em animais demonstraram uma diminuição exuberante não só do desenvolvimento quístico renal e níveis de AMPc como também dos índices mitóticos e apoptóticos (Wang, Gattone et al. 2005).

O estudo TEMPO (ensaio clínico do Tolvaptan – Inibidor RV2VP) tem como objectivo determinar o efeito sobre o volume renal, medido por RMN, aos 3 anos de tratamento, com doses de 60-120 mg de Tolvaptan. É um estudo multicêntrico em fase III que recrutou 1.500 doentes adultos (entre 18 e 50 anos) com TFG > 60 ml/min e evidência de rápida progressão da doença (volume renal > 750 cc). Teve início em Março de 2007 e espera-se que finalize durante 2011. Na fase IIb o estudo não só demonstrou excelente tolerância e eficácia em doses de 60 a 480 mg/dia como também se aferiu que o débito urinário, a frequência de nictúria, a osmolaridade e a natrémia são dependentes da dose (tabela 2) (Torra 2008).

## ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA

Outro modo de regular os níveis celulares do AMPc é através da acção da somatostatina. A somatostatina é um peptídeo secretado pelos ilhéus pancreáticos (células D),

pelo tracto gastrointestinal, sistema nervoso e pela tiróide. Existem duas formas biologicamente activas da somatostatina e alguns análogos sintéticos (Ruggenti, Remuzzi et al. 2005). A evidência de que a somatostatina diminui o AMPc deve-se à observação de que houve diminuição do tamanho dos rins, num doente com DPRAD com adenoma da hipófise que recebia somatostatina (Torra 2008).

A somatostatina pode reduzir a acumulação de líquido nos quistos renais e hepáticos em doentes com DPR (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010). O receptor  $ss2$  é o receptor presente no tecido renal e mostra uma grande afinidade para o análogo da somatostatina octreotido (Ruggenti, Remuzzi et al. 2005). Um estudo feito com 14 doentes mostrou que em indivíduos adultos com DPRAD, com diferentes graus de insuficiência renal, o tratamento com o análogo da somatostatina (octreotido) durante 6 meses era seguro e bem tolerado. Além disso demonstrou-se que o octreotido, quando comparado com o placebo, retardava o crescimento do volume total do rim relacionado com o tempo (Ruggenti, Remuzzi et al. 2005).

A grande diferença entre os antagonistas dos receptores da vasopressina e os análogos da somatostatina resume-se ao facto destes últimos terem também alguma acção sobre os quistos hepáticos (Torra 2008).

Os estudos preliminares realizados em humanos foram positivos e, ensaios clínicos para inibidores análogos da somatostatina estão a decorrer em fase III (na avaliação da sua eficácia na doença renal) e fase II/III (na doença hepática poliquística) (tabela 2) (Ruggenti, Remuzzi et al. 2005; Torra 2008).

Mais estudos multicentricos são necessários para determinar o benefício da somatostatina a longo prazo (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

## INIBIDORES DA mTOR

Uma alteração ciliar nas células do epitélio tubular renal está relacionada com uma directa activação da via de sinalização mTOR. Existe uma directa interacção física entre a cauda citoplasmática da policistina 1 e a tuberina (produto do gene TSC2 que é conhecido por regular a actividade da mTOR) (Wuthrich and Serra 2009). Devido à evidência da activação da mTOR nas células poliquísticas, os inibidores desta molécula converteram-se numa atractiva opção terapêutica da DPRAD. Foi demonstrada a eficácia dos inibidores da mTOR na diminuição do volume renal dos rins de doentes com DPRAD que foram transplantados e tratados com Sirolimus (Torra 2008). Foi também demonstrado recentemente, em modelos animais com DPR e em doentes com DRT e com DPRAD, que o sirolimus reduz o aumento do volume renal (Qian, Du et al. 2008).

O sirolimus (rapamicina) foi desenvolvido como imunossupressor para a profilaxia da rejeição de órgãos em doentes adultos de baixo a moderado risco imunológico, que recebem um transplante renal (Torra 2008). Este é uma lactona macrocíclica isolada do *Streptomyces hygroscopicus*, que inibe o crescimento e proliferação celular e promove a apoptose ao inibir a via de sinalização mTOR (Qian, Du et al. 2008). O Everolimus é um antibiótico macrólido que se une à proteína intracelular FKBP inibindo a mTOR. É um derivado oral activo do Sirolimus, com uma semi-vida mais curta e uma maior biodisponibilidade. Tanto o Sirolimus como o Everolimus inibem o crescimento e a proliferação celular enquanto potenciam a apoptose inibindo a cascata de sinalização mediada pelo mTOR (Torra 2008). Segundo Serra et al, o uso de sirolimus nas doses de 1-2 mg/dia é bem tolerado e seguro em doentes com DPRAD (Serra, Kistler et al. 2009).

O estudo SIRENA pretende comparar as alterações no rim, tanto no volume do parenquima renal como no volume dos quistos renais, em 29 doentes que receberam

rapamicina ou placebo. Aos seis meses, entre os 15 doentes que completaram o estudo, verificou-se uma estabilização no volume dos quistos naqueles submetidos a tratamento com rapamicina e um aumento naqueles tratados de maneira convencional. Verificou-se também que os doentes tratados com rapamicina apresentavam um aumento do parênquima renal normal, o que não acontece naqueles tratados com placebo. A TFG não apresentou qualquer alteração durante o período de tratamento (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

Actualmente decorrem 3 ensaios clínicos com o sirolimus e um com o everolimus (fases I/II, II e III) (tabela 2).

### ROSCOVITINE

A nível molecular, a patobiologia da DPR envolve um ciclo celular aberrante, muito semelhante ao do cancro, podendo ser denominada “uma neoplasia disfarçada”. No entanto, ao contrário do que acontece nas neoplasias, a DPR está associada a um aumento da apoptose (Park, Park et al. 2009). Na DPRAD a disfunção ciliar primária poderá estar envolvida na desregulação do ciclo celular e, conseqüentemente, causar uma proliferação celular descontrolada, dando lugar aos vários quistos. A intervenção terapêutica ao nível do ciclo celular pode ser eficaz nesta doença. (Torra 2008).

O Roscovitine (cyc202 inibidor da cinase ciclina dependente) tem-se mostrado eficaz no tratamento do cancro e mais recentemente no tratamento de ratos com DPRAD. Park et al demonstrou que este fármaco, em diferentes concentrações, tem efeitos pleiotrópicos nas células do epitélio tubular renal. Uma elevada concentração provoca um efeito apoptótico, funcionando como anti-neoplásico, enquanto baixas concentrações têm efeitos anti-apoptóticos e levam à senescência celular (Park, Park et al. 2009). Desta forma, pode-se

concluir que este fármaco inibe a quistogénese através de uma combinação de acções sobre o ciclo celular, conseguindo assim um efeito duradouro na pausa do ciclo celular, inibindo a transcrição e diminuindo a apoptose, provocando um atraso da progressão da doença em modelos animais. Existem evidências de que o Roscovitine diminui o AMPc e a aquaporina2 potenciando, assim, a sua acção na DPRAD (Ibraghimov-Beskrovnaya 2007; Torra 2008).

Este fármaco está a ser utilizado em ensaios clínicos como um agente anti-neoplásico em doses mais elevadas do que as recomendadas para a DPRAD.

Das terapêuticas em estudo que mencionei os inibidores da mTor parecem ser os mais promissores. Na DPRAD, para além dos fármacos abordados nesta revisão, outras substâncias também demonstraram eficácia em modelos animais embora não tenham sido submetidos a ensaios clínicos até à data (Torra 2008).

#### d) MEDIDAS GERAIS

Os doentes com DPRAD e função renal preservada podem beneficiar de hidratação frequente e suficiente (3 litros de água durante o dia) para prevenir a litíase renal, diminuir a osmolalidade e a AVP sérica. Foi demonstrado que a ingestão de água diminui a produção de vasopressina e o desenvolvimento da DPR em ratos (Harrison Principles of Internal Medicine ; Braun 2009). Concomitantemente, deve-se monitorizar o sódio sérico, já que a restrição salina e administração de diuréticos, medidas comuns na DPRAD, podem condicionar hiponatrémia (Berl 2008).

Embora não existam estudos que comprovem estas indicações recomenda-se a evicção de cafeína e metilxantinas – pois estes bloqueiam as fosfodiesterases, resultando numa maior quantidade de AMPc que estimula a proliferação celular (Braun 2009).

A hiperlipidemia deve ser tratada agressivamente com estatinas nos doentes com DPRAD que têm função renal reduzida, uma vez que a doença renal crónica é considerada um factor de risco para doença coronária. Não existem dados que evidenciem que as estatinas previnam especificamente a doença renal terminal nos doentes com DPRAD no entanto, foram observados alguns efeitos benéficos no fluxo sanguíneo renal e na função endotelial destes doentes (Chapman, Rahbari-Oskoui et al. 2010).

## CONCLUSÃO

Apesar da importância da DPRAD, passaram várias décadas em que pouco se estudou sobre a doença. Contudo, nos últimos 15 a 20 anos, ocorreu um grande desenvolvimento no conhecimento da DPRAD (Schrier, McFann et al. 2003).

Na área da genética, foi localizado o gene PKD1 (cromossoma 16) e o gene PKD2 (cromossoma 4), as respectivas proteínas, a policistina 1 e 2, e suas respectivas funções celulares e tecidulares. Por outro lado, vários estudos revelaram quais as vias celulares que são modificadas pela actividade das policistinas entre as quais se salienta o cálcio intracelular, em que a PC2 tem um papel importante, o AMPc e muitas outras vias que regulam a divisão e diferenciação celulares.

Este melhor conhecimento dos mecanismos e vias intra-celulares da DPRAD permitiu um diagnóstico precoce e eficaz e possibilitou o estudo da aplicação de novos fármacos que podem melhorar o curso natural da doença. Actualmente, a terapêutica na DPRAD está direccionada à limitação das complicações, em particular cardiovasculares. No entanto, apesar desta preocupação, o regime antihipertensivo ideal e TA alvo continuam incertos.

A perspectiva de tratamento para uma doença tão devastadora como a DPRAD é tentadora, no entanto, devemos ser cautelosos, não devendo ser iniciados tratamentos com fármacos cuja eficácia, indicação e segurança não tenham sido demonstradas para esta doença em concreto.

Se as novas terapias se mostrarem úteis, o rastreio de indivíduos com risco de desenvolver a DPRAD será mais importante, isto porque o início precoce dessa terapia poderá prevenir a progressão da doença para insuficiência renal crónica ou doença renal terminal.



## **AGRADECIMENTOS**

Não posso deixar de exprimir a minha profunda gratidão ao Professor Doutor Rui Alves e à Professora Doutora Helena Sá por me terem aceite como tutoranda e pela disponibilidade na orientação desta tese, que enriqueceu indubitavelmente o meu conhecimento em relação à doença renal poliquística autossómica dominante.

## REFERÊNCIAS

Alam, A. and R. D. Perrone (2009). "Managing cyst infections in ADPKD: an old problem looking for new answers." Clin J Am Soc Nephrol **4**(7): 1154-1155.

Amico, P., S. Kalbermatter, et al. (2009). "Aliskiren corrects recurrent hyperreninemia and hyperaldosteronism in autosomal dominant polycystic kidney disease." Clin Nephrol **72**(3): 237-239.

Bae, K. T., C. Tao, et al. (2009). "MRI-based kidney volume measurements in ADPKD: reliability and effect of gadolinium enhancement." Clin J Am Soc Nephrol **4**(4): 719-725.

Bennett, W. M. (2009). "Autosomal dominant polycystic kidney disease: 2009 update for internists." Korean J Intern Med **24**(3): 165-168.

Bennett, W. M. and B. D. Rose (2010). "Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease." uptodate; 2010 [consultado 27 Outubro 2010] **Disponível em** <http://www.uptodate.com>.

Berl, T. (2008). "Impact of solute intake on urine flow and water excretion." J Am Soc Nephrol **19**(6): 1076-1078.

Braun, W. E. (2009). "Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments." Cleve Clin J Med **76**(2): 97-104.

Burton, D. R. and W. M. Bennett (2010). "Genetics of autosomal dominant polycystic kidney disease and mechanisms of cyst growth." uptodate; 2010 [consultado 5 Julho 2010] **Disponível em** <http://www.uptodate.com>.

Chapman, A. B. (2007). "Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change?" J Am Soc Nephrol **18**(5): 1399-1407.

Chapman, A. B., L. M. Guay-Woodford, et al. (2003). "Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort." Kidney Int **64**(3): 1035-1045.

Chapman, A. B., F. F. Rahbari-Oskoui, et al. (2010). "Course and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease." uptodate; 2010 [consultado 27 Outubro 2010] **Disponível em** <http://www.uptodate.com>.

Chapman, A. B., F. F. Rahbari-Oskoui, et al. (2010). "Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease." uptodate; 2010 [consultado 5 Julho 2010]. **Disponível em** <http://www.uptodate.com>.

Chapman, A. B., F. F. Rahbari-Oskoui, et al. (2010). "Renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease." uptodate; 2010 [consultado 27 Outubro 2010] **Disponível em <http://www.uptodate.com>**.

Deltas, C. and G. Papagregoriou (2010). "Cystic diseases of the kidney: molecular biology and genetics." Arch Pathol Lab Med **134**(4): 569-582.

Distefano, G., M. Boca, et al. (2009). "Polycystin-1 regulates extracellular signal-regulated kinase-dependent phosphorylation of tuberin to control cell size through mTOR and its downstream effectors S6K and 4EBP1." Mol Cell Biol **29**(9): 2359-2371.

Doulton, T. W., A. K. Saggari-Malik, et al. (2006). "The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients." J Hypertens **24**(5): 939-945.

Eccer, T., C. L. Edelstein, et al. (2001). "Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease." Am J Nephrol **21**(2): 98-103.

Eccer, T. and R. W. Schrier (2001). "Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects." J Am Soc Nephrol **12**(1): 194-200.

Fencel, F., J. Janda, et al. (2009). "Genotype-phenotype correlation in children with autosomal dominant polycystic kidney disease." Pediatr Nephrol **24**(5): 983-989.

Gibbs, G. F., J. Huston, 3rd, et al. (2004). "Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease." Kidney Int **65**(5): 1621-1627.

Grantham, J. J. (2008). "Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease." N Engl J Med **359**(14): 1477-1485.

Grantham, J. J., V. E. Torres, et al. (2006). "Volume progression in polycystic kidney disease." N Engl J Med **354**(20): 2122-2130.

Gunay-Aygun, M., E. D. Avner, et al. (2006). "Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference." J Pediatr **149**(2): 159-164.

Hajj, P., S. Ferlicot, et al. (2009). "Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure." Urology **74**(3): 631-634.

Harris, P. C. and V. E. Torres (2009). "Polycystic kidney disease." Annu Rev Med **60**: 321-337.

Heiwe, S. and M. Bjuke (2009). "'An evil heritage": interview study of pain and autosomal dominant polycystic kidney disease." Pain Manag Nurs **10**(3): 134-141.

Ibraghimov-Beskrovnaya, O. (2007). "Molecular pathogenesis of ADPKD and development of targeted therapeutic options." Nephrol Dial Transplant **22**(12): 3367-3370.

Ibraghimov-Beskrovnaya, O. and N. Bukanov (2008). "Polycystic kidney diseases: from molecular discoveries to targeted therapeutic strategies." Cell Mol Life Sci **65**(4): 605-619.

Kelleher, C. L., K. K. McFann, et al. (2004). "Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population." Am J Hypertens **17**(11 Pt 1): 1029-1034.

Kim, S. H. and J. Y. Cho (2009). "Cyst ablation using a mixture of N-butyl cyanoacrylate and iodized oil in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: the long-term results." Korean J Radiol **10**(4): 377-383.

McCarty, M. F., J. Barroso-Aranda, et al. (2009). "Activation of AMP-activated kinase as a strategy for managing autosomal dominant polycystic kidney disease." Med Hypotheses **73**(6): 1008-1010.

Oflaz, H., S. Alisir, et al. (2005). "Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease." Kidney Int **68**(5): 2244-2249.

Ong, A. C. and P. C. Harris (2005). "Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex." Kidney Int **67**(4): 1234-1247.

Park, J. Y., S. H. Park, et al. (2009). "Disparate effects of roscovitine on renal tubular epithelial cell apoptosis and senescence: implications for autosomal dominant polycystic kidney disease." Am J Nephrol **29**(6): 509-515.

Pei, Y., J. Obaji, et al. (2009). "Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD." J Am Soc Nephrol **20**(1): 205-212.

Perrone, R. D., R. Ruthazer, et al. (2001). "Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality." Am J Kidney Dis **38**(4): 777-784.

Qian, Q., H. Du, et al. (2008). "Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients." J Am Soc Nephrol **19**(3): 631-638.

Que, F., D. M. Nagorney, et al. (1995). "Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease." Gastroenterology **108**(2): 487-494.

Rahman, E., F. A. Niaz, et al. (2009). "Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study." Saudi J Kidney Dis Transpl **20**(5): 806-810.

Rizk, D. and A. B. Chapman (2003). "Cystic and inherited kidney diseases." Am J Kidney Dis **42**(6): 1305-1317.

Rossetti, S., M. B. Consugar, et al. (2007). "Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease." J Am Soc Nephrol **18**(7): 2143-2160.

Rossetti, S. and P. C. Harris (2007). "Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease." J Am Soc Nephrol **18**(5): 1374-1380.

Ruggenti, P., A. Remuzzi, et al. (2005). "Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease." Kidney Int **68**(1): 206-216.

Sallee, M., C. Rafat, et al. (2009). "Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease." Clin J Am Soc Nephrol **4**(7): 1183-1189.

Schlaudecker, J. D. and C. R. Bernheisel (2009). "Gadolinium-associated nephrogenic systemic fibrosis." Am Fam Physician **80**(7): 711-714.

Schrier, R. W. (2006). "Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients." Nephrology (Carlton) **11**(2): 124-130.

Schrier, R. W., K. K. McFann, et al. (2003). "Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease." Kidney Int **63**(2): 678-685.

Serra, A. L., A. D. Kistler, et al. (2009). "Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease." Nephrol Dial Transplant **24**(11): 3334-3342.

Sklar, A. H., R. J. Caruana, et al. (1987). "Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease." Am J Kidney Dis **10**(2): 81-88.

Sulikowski, T., K. Tejchman, et al. (2009). "Experience with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients before and after renal transplantation: a 7-year observation." Transplant Proc **41**(1): 177-180.

Torra, R. (2008). "[New therapeutic prospects in autosomal dominant polycystic kidney disease]." Nefrologia **28**(3): 257-262.

Torres, V. E. (2007). "Treatment of polycystic liver disease: one size does not fit all." Am J Kidney Dis **49**(6): 725-728.

- Torres, V. E. and P. C. Harris (2009). "Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years." Kidney Int **76**(2): 149-168.
- Torres, V. E., P. C. Harris, et al. (2007). "Autosomal dominant polycystic kidney disease." Lancet **369**(9569): 1287-1301.
- Vora, N., R. Perrone, et al. (2008). "Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease." Am J Kidney Dis **51**(2): 307-318.
- Wang, K., X. Zhao, et al. (2009). "Evidence for pathogenicity of atypical splice mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease." Clin J Am Soc Nephrol **4**(2): 442-449.
- Wang, X., V. Gattone, 2nd, et al. (2005). "Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat." J Am Soc Nephrol **16**(4): 846-851.
- Wolyniec, W., M. M. Jankowska, et al. (2008). "Current diagnostic evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease." Pol Arch Med Wewn **118**(12): 767-773.
- Wuthrich, R. P. and A. L. Serra (2009). "Mammalian target of rapamycin and autosomal dominant polycystic kidney disease." Transplant Proc **41**(6 Suppl): S18-20.
- Zhao, X., A. D. Paterson, et al. (2008). "Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations." Clin J Am Soc Nephrol **3**(1): 146-152.

## ANEXO

| Nome do Estudo   | Intervenção   | Tipo de estudo   | Crítérios de Eleição  | Objectivos e medida de avaliação primária                                     | Datas de início e conclusão (Status) | Patrocinador          |
|--|---|--|---|---|--------------------------------------|-----------------------|
| HALT-PKD Estudo A Fase3 NCT 00283686                             | Lisinopril (IECA's) /telmisartan (ARA II) vs lisinopril/placebo e TA alvo baixa vs standard | Multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlo placebo, 2x2 | Idade entre 15-49<br>TFG > 60<br>TA ≥ 130/80 ou terapêutica para HTA      | 548<br>RNM (alterações no volume renal)<br>IMVE resultados secundários        | 2006-2013 (recrutamento)             | NIDDK                 |
| HALT-PKD Estudo B Fase3 NCT 00283686                             | Lisinopril/ telmisartan vs lisinopril/ placebo  | Multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlo placebo      | 18-64 Anos<br>TFG 25-60<br>TA ≥ 130/80 ou terapêutica para HTA            | 470<br>Duração da redução de 50% da TFG, DRT ou morte                         | 2006-2013 (recrutamento)             | NIDDK                 |
| Efeito das estatinas na progressão da doença Fase 3 NCT 00456365 | Pravastatina  | Randomizado, duplamente cego, controlo placebo                     | 8-21 Anos<br>TFG normal   | 100<br>Volume renal, IMVE, albuminúria, vasodilatação dependente do endotélio | 2006-2011 (recrutamento)             | U. do Colorado        |
| Ensaio TEMPO 2/4 Fase 2 NCT00413777                              | Tolvaptan – antagonista dos receptores V2   | Multicêntrico, aberto comparação de dose                           | >18 Anos<br>Participação em estudo precedente com determinação de dosagem | 48<br>Segurança a longo prazo – volume renal)                                 | 2005-2008 (recrutamento encerrado)   | Farmacêutica Otsuka   |
| Ensaio TEMPO 3/4 Fase 3 NCT00428948                              | Tolvaptan – antagonista dos receptores V2   | Multicêntrico, duplamente cego, controlo placebo                   | 18-40 Anos<br>TFG > 60<br>Vol. Renal > 750 ml                             | 1500<br>Alterações do volume renal (RNM)                                      | 2007-2008 (recrutamento)             | Farmacêutica Otsuka   |
| Ensaio TEMPO 3/4 Fase 3 NCT00428948                              | Octeotrido – somatostatina de acção longa   | Randomizado, semi-oculto, controlo placebo                         | 18-75anos<br>TFG > 40   | 66<br>Alterações do volume renal (RNM)  | 2006-2010 (recrutamento)             | Instituto Mário Negri |

Tabela 2 Ensaios clínicos a decorrer em 2010. Adaptado de Torres et al (Torres and Harris 2009)

|   |  |  |   |   |                                       |                                     |
|---|--|--|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Octeotrido na DPRAD Fase 2-3 NCT 00426153 | Octeotrido – somatostatina de acção longa    | Randomizado, duplamente cego, controlo placebo           | > 18 Anos<br>LV> 4000ml<br>ou PLD muito sintomático | 42<br>Alterações do volume hepático (RNM) | 2007-2010<br>(recrutamento)           | Clínica Mayo, Novartis              |
| Lancreotide na DRP Fase 2-3 NCT 00560597  | Somatostatina de longa duração (lancreotide) | Randomizado, duplamente cego, controlo placebo           | > 18 Anos<br>> 20 Quistos Hepáticos                 | 38<br>Alterações do volume hepático (TC)  | 2007-?<br>(recrutamento encerrado)    | Universidade de Radboud, Ipsen LCT. |
| Estudo SUISSE Fase3 NCT 00346918          | Inibidor mTOR (sirolimus)                    | Multicêntrico, aberto, controlo placebo                  | 18-40 Anos<br>TFG $\geq$ 70                         | 100<br>Alterações do volume renal (RNM)   | 2006-2010<br>(recrutamento encerrado) | Universidade de Zurich              |
| Estudo SIRENA Fase2 NCT 00491517          | Inibidor mTOR (sirolimus)                    | Randomizado, aberto, crossover                           | 18-80 Anos<br>TFG $\geq$ 70                         | 16<br>Alterações do volume renal (TC)     | 2007-2009<br>(recrutamento)           | Instituto Mário Negri               |
| Sirolimus na DPRAD Fase 1-2 NCT 00286156  | Inibidor mTOR (sirolimus)                    | Randomizado, aberto comparação de dose                   | 18-75 Anos  | 45<br>Alterações na TGR do Iotalamato     | 2007-2009<br>(recrutamento)           | Clínica Cleveland                   |
| Everolimus na DPRAD Fase 3 NCT 00414440   | Inibidor mTOR (everolimus)                   | Multicêntrico, randomizado, controlo placebo, duplo cego | 18-65 Anos<br>TFG $\geq$ 60                         | 400<br>Alterações do volume renal (RNM)   | 2006-2009<br>(recrutamento)           | Novartis                            |
| Estudo da dor DPRAD Fase2 NCT 00571909    | Vídeo de simpatectomia esplâncica            | Não randomizado, aberto, não controlado                  | >18 Anos<br>Dor renal incapacitante                 | 20<br>Controlo da dor e qualidade de vida | 2007-2010<br>(recrutamento)           | Clínica Mayo PKDF                   |

**Tabela 2 Ensaio clínico a decorrer em 2010. Adaptado de Torres et al (Torres and Harris 2009)**