



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante

Sabrina Rodrigues de Figueiredo

**Salvador (Bahia)
2013**

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SÔNIA MARIA RIBEIRO DE ABREU** da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Figueiredo, Sabrina Rodrigues de
F475 Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante / Sabrina Rodrigues de Figueiredo. Salvador : 2013. 58 p. : il.

Anexos.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Novis Rocha.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Rins - doenças. 2. Rim policístico autossômico dominante. 3. Progressão da doença. 4. Terapêutica. I. Rocha, Paulo Novis. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.6.61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante

Sabrina Rodrigues de Figueiredo

Professor orientador: **Paulo Novis Rocha**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
2013

Monografia: *Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante*, de **Sabrina Rodrigues de Figueiredo**.

Professor orientador: **Paulo Novis Rocha**

COMISSÃO REVISORA

- **Paulo Novis Rocha** (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Ubirajara de Oliveira Barroso Junior**, Professor Livre-Docente do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Paulo Gilvane Lopes Pena**, Professor Adjunto do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Kelminda Maria Bulhões Mendonça**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

Membro suplente

- **Roberta Mendes Lima Sobral**, Preceptora do Programa de Residência Médica em Nefrologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV).

Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

“Se você tem disposição para correr o risco, a vista do outro lado é espetacular.”

(Meredith Grey – Grey’s Anatomy)

*Dedico este trabalho à pessoa que sempre esteve ao meu lado e
jamais deixou de acreditar em mim, minha querida mãe.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Paulo Novis Rocha**, exemplo de competência, responsabilidade e ética, com o qual tive o prazer de trabalhar e que será sempre um modelo para a minha vida profissional. Obrigada por toda dedicação, incentivo, orientação e disponibilidade para meu aprendizado e para que este trabalho fosse realizado.

Aos demais membros da comissão revisora, **Professor Paulo Gilvane Lopes Pena**, **Professor Ubirajara de Oliveira Barroso Junior** e à **doutoranda Kelminda Maria Bulhões Mendonça**, pelas preciosas sugestões nos momentos finais de conclusão do trabalho.

Ao **Professor Jose Tavares Carneiro Neto**, coordenador geral do Núcleo de Formação Científica da Faculdade de Medicina da Bahia, pelo apoio, dedicação e orientação geral a todos os alunos da turma de Medicina 2009.1.

A minha mãe, **Ana Silvia Rodrigues de Figueiredo**, pelo amor e apoio fundamentais em todas as fases da minha vida.

A minha tia, **Zélia Maria Rodrigues de Figueiredo**, pelo amor e dedicação.

A minha amiga-irmã **Juliana de Assis Lino**, com quem tenho a felicidade de compartilhar uma grande e verdadeira amizade, pelo carinho, apoio e incentivo de todas as horas.

A minha grande amiga **Scheila Nogueira Santos**, pelos conselhos sempre sinceros.

A todos os meus amigos, pela amizade e contribuição no meu crescimento pessoal e profissional.

E sempre, a Deus, norteador dos meus passos, que ilumina minha vida, meus caminhos e minhas decisões.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS	9
ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
I. RESUMO.....	13
II. OBJETIVO	14
III. INTRODUÇÃO	15
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
IV.1. Epidemiologia.....	17
IV.2. Patogênese	20
IV.3. Manifestações renais e extrarrenais.....	22
IV.4. Diagnóstico.....	23
IV.5. Marcadores de progressão da doença	24
V. METODOLOGIA	26
VI. RESULTADOS	29
VI.1. Inibidores do receptor V2 (Vasopressina 2)/ Tolvaptan.....	29
VI.2. Inibidores da mTOR.....	34
VI.3. Água	37
VI.4. Antagonistas do receptor de angiotensina (ARA) e Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	39
VII. DISCUSSÃO.....	46
VIII. CONCLUSÕES.....	52
IX. SUMMARY	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de ação da vasopressina.....	30
---	-----------

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro I. Combinações de busca de descritores.....	28
Quadro 2. Resultados Tolvaptan.....	33
Quadro 3. Resultados Inibidores mTOR.....	36
Quadro 4. Resultados Água.....	38
Quadro 5. Resultados IECA e ARA.....	45
Tabela 1. Principais resultados do estudo TEMPO.....	32

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG: Ácidos graxos livres

AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico

[AMPc]u: Concentração urinária de monofosfato de adenosina cíclico

ARA: Antagonista do receptor de angiotensina

AVP: Vasopressina

BCCa: Bloqueadores de canal de Cálcio

Ca: Íons de cálcio

CFTR: Canais de cloreto

Cl: Íons de cloro

CRISP: *Consortium for Radiological Imaging in Studies of Polycystic Kidney Disease*

Crs: Creatinina sérica

DHPC: Doença Hepática Policística

DM: Diabetes Mellitus

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2

DRC: Doença Renal Crônica

DRC – V: Doença Renal Crônica estágio V

DRPAD: Doença Renal Policística Autossômica Dominante

DRPAR: Doença Renal Policística Autossômica Recessiva

DRPC: Doença Renal Policística

EGF: Fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*)

EUA: Estados Unidos

FABP: Proteína de ligação de ácidos graxos

Gp: Grupo placebo

Gt: Grupo tolvaptan

H: Homem

HALT-PKD: *HALT Progression of Polycystic Kidney Disease*

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HMGB1: proteínas de grupo 1 de elevada mobilidade

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda

IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IGF1: Fator de crescimento insulina-símile-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*)

IL-6: Interleucina 6

IMVE: Índice de massa ventricular esquerda

K: íons de potássio

L-FABP: Proteína de ligação de ácidos graxos tipo fígado

L-FABPu: Níveis urinários de L-FABP

M: Mulher

MCP-1: Proteína quimiotática de monócitos-1 (*Urinary Monocyte Chemoattractant Protein-1*)

MMPs: Metaloproteinases de matriz

mTOR: *Mammalian Target of Rapamycin*

Na: Íons de sódio

8-OHdG: 8-Hidroxideoxiguanosina urinária

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAM: Pressão arterial média

PAS: Pressão arterial sistólica

REIN: *The Ramipril Efficacy in Nephropathy*

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

SIRENA: *The Sirolimus Treatment in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Renal Efficacy and Safety*

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

SFRP4: proteína-4 secretada tipo *frizzled* (*Secreted frizzled-related protein 4*)

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TC: Tomografia Computadorizada

TEMPO: *Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes*

TFG(e): Taxa de filtração glomerular estimada

ΔTFG(e): Declínio da taxa de filtração glomerular estimada

TGFα: Fator de crescimento transformador alfa (*Transforming Growth Factor alpha*)

TRS: Terapia Renal Substitutiva

U_{osm}: Osmolalidade urinária

USG: Ultrassonografia

VCT: Volume cístico total

VP: Volume do parênquima

VRT: Volume Renal Total

VRTa: Volume Renal Total ajustado para altura

I. RESUMO

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA RETARDAR A PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

A Doença renal policística (DRPC) é a doença renal hereditária mais comum, de caráter progressivo e sistêmico, sendo a quarta causa de inserção de pacientes aos serviços de hemodiálise brasileiros. Ocorre mundialmente, numa prevalência de 1: 400 a 1: 1000 na população geral. Ainda não há formas de tratar essa doença. O que se faz na prática médica é tratar as complicações que surgem com sua progressão, entre elas, a hipertensão arterial sistêmica e as doenças cardiovasculares. Por isso, é importante avaliar as opções terapêuticas que podem ser utilizadas na tentativa de retardar a progressão dessa doença, e assim, melhorar a qualidade de vida do paciente. Considerando esta importante questão, resolvemos revisar a literatura em busca de informações sobre essas opções terapêuticas. Para isso, foram selecionados artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, a partir de descritores definidos no *Medical Subject Headings*. Foram encontrados trabalhos sobre água; inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina (ARA); inibidores de *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) e inibidores do receptor de vasopressina 2 (V2). Tanto o aumento do consumo de água quanto o uso de IECA ou ARA no controle precoce e rigoroso da pressão arterial parecem ser benéficos para o paciente com DRPC. O uso de mTOR não apresentou resultados positivos para retardar a progressão da DRPC. O uso de inibidores do receptor V2 apresentou efeitos inibitórios sobre o crescimento renal e a taxa de filtração glomerular.

Palavras-chaves: 1. Rins - doenças; 2. Rim policístico autossômico dominante; 3. Progressão da doença; 4. Terapêutica.

II. OBJETIVO

Descrever as opções terapêuticas mais atuais para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante.

III. INTRODUÇÃO

As doenças císticas renais incluem um vasto grupo de distúrbios hereditários e adquiridos. Cistos simples, por exemplo, ocorrem na ausência de qualquer outra patologia e são bem comuns principalmente em indivíduos com mais de 40 anos de idade. As Doenças Renais Policísticas (DRPC) são as desordens mais importantes desse grupo; sendo caracterizadas pela formação e crescimento de cistos renais. Além de se manifestarem de forma sistêmica, elas agem progressivamente conduzindo o indivíduo ao estágio final da Doença Renal Crônica (Doença Renal Crônica estágio V – DRC-V) (1).

Ainda não há diretrizes que determinem a conduta terapêutica específica dos profissionais frente à DRPC (2). Geralmente, esses pacientes são monitorados e tratados quando existem complicações (1,3). No estágio de DRC-V, eles são submetidos a métodos dialíticos ou encaminhados para o transplante renal, quando possível (2).

Os estudos desenvolvidos com a população de doentes renais policísticos são escassos. Não existiam trabalhos demonstrando as condutas terapêuticas que deveriam ser aplicadas para esse grupo de pacientes. Dessa forma, as medidas adotadas na prática não apresentam evidências científicas específicas para esses doentes, mas foram avaliadas e determinadas a partir de estudos realizados com doentes renais crônicos em geral (4).

Assim, o foco terapêutico da DRPC sempre foi tratar as complicações a partir de medidas que são adotadas para qualquer doente renal crônico. Considerando as peculiaridades da DRPC, seria muito mais eficaz se esses trabalhos avaliassem os pacientes com DRPC.

Diante dessa problemática, alguns estudos estão sendo desenvolvidos para esse grupo específico de doentes. O estudo *Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO)* é um dos principais exemplos desses trabalhos que se propuseram a avaliar o uso de uma medicação no retardo da progressão da DRPC nesse grupo de pacientes (5).

Dentre as medidas estudadas até o momento com essa mesma finalidade, temos: o consumo de água (6); o uso de medicamentos como, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (7), Rapamicina (Sirolimus) (8), inibidores do receptor V2 (5). O foco dessa revisão é apresentar as principais informações acerca dessa temática, com

abordagem nos estudos mais relevantes publicados na área, e a partir disso, discutir a repercussão dessas medidas na sobrevida e qualidade de vida do doente, considerando assim que as opções terapêuticas disponíveis não devem se restringir apenas ao cuidado das complicações da doença.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

IV.1. Epidemiologia

As DRPC podem ser classificadas em dois tipos: a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR) e a Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD), sendo esta última o foco do nosso trabalho.

A DRPAR é menos frequente e se manifesta na infância com uma incidência de 1:20000 nascidos vivos (9,10). É causada por mutação no gene PKHD1. É caracterizada pela evidência de rins císticos e fibrose hepática congênita. Apresenta-se com oligodrômio e hipoplasia pulmonar, devido a diminuição da produção urinária, sendo a insuficiência respiratória secundária a maior causa de morbidade e mortalidade perinatal (9,10).

A DRPAD é a doença renal hereditária mais comum, sendo genética e fenotipicamente heterogênea. É uma doença sistêmica, que pode se manifestar com alterações císticas e não-císticas em vários órgãos além dos rins, como por exemplo, cistos hepáticos e pancreáticos, aneurismas coronários e intracranial, prolapso da válvula mitral, hérnia abdominal, entre outras. A manifestação extra-renal mais comum é a doença policística no fígado, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes com DRPAD (2).

Manifesta-se de forma heterogênea, quanto ao início dos sintomas, a taxa de progressão da doença renal e as manifestações extrarrenais, o que indica um papel não só das mutações, mas também dos fatores ambientais na definição de cada quadro clínico (11).

Existem algumas hipóteses para explicar a formação dos cistos em decorrência dessa combinação entre elementos estruturais dos genes, heterogeneidade intrafamiliar e características focais de desenvolvimento do cisto. Uma das hipóteses sugere que a formação do cisto ocorra nas células que adquirem uma mutação herdada em um gene alelo e uma mutação somática no outro. Outras hipóteses sugerem que os mecanismos de formação dos cistos estejam relacionados aos níveis alterados de policistina-1. Assim, tanto uma redução quanto um aumento na expressão do PKD1 poderiam desencadear esse processo (11).

A doença pode ocorrer por mutações no gene PKD1 (85%) ou no gene PKD2 (15%), ou ainda raramente num terceiro gene, PKD3, o qual é pouco estudado (3,11). O gene PKD1 está localizado no cromossomo 16 e contém 46 exons. Cerca de 270 mutações já foram descritas. O rastreamento completo de suas mutações ainda não foi possível devido sua estrutura complexa. O gene PKD2 está localizado no cromossomo 4 e contém 15 exons, e cerca de 70 mutações foram descritas (11).

As apresentações clínicas nas duas situações são semelhantes, embora o fenótipo da doença com mutação no gene PKD2 seja menos severo e conduza o paciente a DRC-V mais tardiamente (11).

Esses genes codificam proteínas de membrana, policistina-1 e policistina-2, respectivamente. Essas proteínas estão presentes em diversos órgãos: rins, fígado, cérebro, coração e pâncreas; o que explica seu acometimento sistêmico. Elas são responsáveis por regular o desenvolvimento tubular e vascular nesses órgãos (11).

A policistina-1 é uma proteína transmembrana, que apresenta terminações extracelulares e intracelulares relacionadas com o núcleo da célula. É uma proteína multifuncional, estando envolvida nos eventos de sinalização celular, adesão célula a célula/matriz, e funções ciliares. A policistina-2 regula a função de sinalização da policistina-1 (11).

A policistina-2 é um canal catiônico, que apresenta certa seletividade para os íons de cálcio (Ca). Apresenta funções em alguns compartimentos celulares, como, membrana plasmática, retículo endoplasmático e cílios primários (11).

A DRPAD ocorre mundialmente, numa prevalência de 1: 400 a 1: 1000 na população geral (12). Afeta aproximadamente 300.000 a 600.000 americanos de ambos os sexos, sem predileção racial. Todo ano nos EUA, cerca de 2144 pacientes iniciam Terapia Renal Substitutiva (TRS) devido a doença (2). As taxas de incidência anual por sexo de DRC-V causada por DRPAD são: homem (h): 8,7 por milhão, mulher (m): 6,9 por milhão (Estados Unidos - EUA); h: 7,8 por milhão, m: 6,0 por milhão (Europa); h: 5,6 por milhão, m: 4,0 por milhão (Japão) (3), sugerindo uma maior progressão da doença em pacientes do sexo masculino.

É descrita como a quarta causa de DRC-V (13). Aproximadamente 4 a 10% dos pacientes em hemodiálise tem DRPAD (14); nos EUA, 8-10%; na Europa, 10%; na Ásia 2,5-

3,2% (15). Pacientes com DRPAD geralmente mantêm a função renal normal durante um longo período de tempo, mas uma vez iniciada a falha renal, a progressão para DRC-V ocorre em menos de 10 anos (16). Essa progressão acontece em cerca de 50% dos pacientes com a doença, entre a quarta e a sexta década de vida (2). A idade média de morte ou de DRC-V é de 53 anos para os pacientes com mutação no gene PKD1 e de 69 anos para aqueles com mutação no gene PKD2 (3). Em um estudo realizado em São Paulo com 92 pacientes, observou-se que a idade de diagnóstico foi de $35,1 \pm 14,9$ anos e que a idade de aparecimento da DRC-V foi de $45,4 \pm 9,5$ anos (12). Em um estudo realizado com 78 pacientes de um hospital em Londres, pacientes que desenvolveram sintomas no início da vida apresentaram DRC-V numa idade mais jovem, no entanto tiveram mais tempo de progressão para DRC-V do que aqueles que apresentaram sintomas mais tardiamente (17).

Cerca de 75% dos casos de DRPC não são detectados ou reconhecidos em vida. A sobrevivência de pacientes com a doença tem sido melhorada desde a introdução da diálise e do transplante (17).

Segundo o Censo 2011, da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o Brasil possui 91.314 pacientes em hemodiálise. Existem 111 (17,3% das unidades brasileiras) unidades renais cadastradas e ativas no Nordeste, enquanto que na região Sudeste este número chega a 304 unidades (47,3%), tornando-a a região com o maior número de unidades ativas. Em 54,9% das unidades do Brasil em 2011, 57,3% dos pacientes eram do sexo masculino e 42,7% do sexo feminino; 66,9% dos pacientes tinham entre 19 e 64 anos. O diagnóstico de base dos pacientes foi: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) em 35,1%; Diabetes Mellitus (DM) em 28,4%; Glomerulonefrites em 11,4%; Rins policísticos em 3,8% e Outras/Indefinido em 21,3% (18).

Poucos dados epidemiológicos da DRPAD estão disponíveis no Brasil. Em um estudo realizado em Porto Alegre com 975 pacientes adultos em hemodiálise, 74 pacientes apresentaram diagnóstico de DRPAD como causa primária da DRC, o que corresponde a 7,6% dos pacientes em hemodiálise na cidade. Desses, 53% eram homens e 47% mulheres. Em São Paulo, outro estudo epidemiológico mostrou uma prevalência de 3% de pacientes com DRPAD em diálise (15). Na Bahia, não há nenhum estudo sobre a prevalência desta doença entre os pacientes em hemodiálise de manutenção.

IV.2. Patogênese

A patogênese da DRPC relaciona-se principalmente com as alterações nas policistinas e, assim com o desarranjo morfofuncional que essas modificações provocam.

As proteínas policistinas-1 e 2 são encontradas, por exemplo, na membrana basolateral das células e também nos cílios primários. Níveis ideais de policistina-1 são necessários para uma diferenciação tubular apropriada. Essa proteína está diretamente relacionada com adesões intercelulares. Foi observado que alterações nas adesões mediadas por ela poderiam provocar alterações fenotípicas celulares, as quais eram encontradas na DRPC (11).

O complexo juncional formado pela policistina-1 tem como um dos seus componentes a E-caderina. No rim policístico, há uma substituição de E-caderina por N-caderina, tornando a adesão intercelular insuficiente, e assim desregulada (11).

Diversos mecanismos celulares estão relacionados à formação e ao crescimento dos cistos na DRPC. Entre eles, destacam-se: aumento na proliferação e apoptose de células do epitélio que forma os cistos; perda da polaridade e da diferenciação dessas células; desregulação das interações célula/matriz e transformação da função absorptiva dessas células epiteliais para uma função secretora (11). O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) e algumas citocinas, como EGF e o fator de crescimento transformador alfa ($TGF\alpha$), estão envolvidos no processo de proliferação celular. Já foi mostrado em alguns estudos animais que o receptor EGF e as citocinas citadas estão com expressão elevada nas células císticas (11).

Os cílios primários são estruturas celulares que funcionam como sensores que transmitem informações a respeito de osmolaridade, fluxo do fluido e concentração de fatores de crescimento (11). O complexo sensorial do cílio, formado também pelas policistinas-1 e 2, capta o estímulo mecânico ou químico e assim regula o influxo e as concentrações de cálcio intracelular. Ao estímulo, há influxo de Ca através dos canais de policistina-2 e liberação de estoques plasmáticos de Ca. Nos pacientes com DRPC, há uma alteração da homeostase do Ca intracelular, com depleção dos estoques de Ca no retículo endoplasmático (19).

As alterações nas concentrações de Ca modificam as funções do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Na DRPC, o AMPC estimula a proliferação celular e a secreção de

fluidos para os cistos, contribuindo para a progressão da doença. Dessa forma, pacientes com níveis de AMPc elevados poderiam ter uma doença mais rapidamente progressiva. Uma situação que pode aumentar os níveis de AMPc está relacionada à elevação dos níveis de vasopressina e *upregulation* dos receptores V2 vasopressina (19).

O crescimento dos cistos depende da proliferação celular e também do seu preenchimento por fluidos. Inicialmente, a origem desse fluido é o próprio filtrado glomerular. A partir de certo tamanho (cerca de 200 µm de diâmetro), eles tendem a se separar do túbulo que os originou, e então sua fonte de fluidos torna-se outra. Três estruturas de membrana estão envolvidas nesse processo: cotransportador de íons Sódio (Na)/ Potássio (K)/Cloro (Cl), localizado na membrana basolateral; canais de cloreto (CFTR), na membrana apical, e aquaporinas. O Cloreto tende a acumular no citoplasma dessas células e a partir disso, desloca-se para o lúmen cístico através dos CFTR. Com o fluxo de Cl, há também um deslocamento de íons Na e água para a cavidade cística, e assim, um aumento do seu volume (11).

Outra importante alteração molecular da DRPC relaciona-se ao *Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)*. O mTOR é uma proteína quinase que regula a proliferação e síntese protéica celular. A atividade dessa enzima é regulada por um complexo formado pela policistina-1. Assim, como na DRPC, ocorre mutações na policistina, a função do mTOR encontra-se desregulada (11).

Os mecanismos responsáveis pelas mudanças fenotípicas celulares não são totalmente conhecidos, pois incluem modificações morfofuncionais complexas. As policistinas alteradas devido às mutações são as principais envolvidas no processo, provocando tanto uma adesão desregulada entre as células, como uma sinalização celular anormal em várias funções, como por exemplo, naquelas relacionadas ao papel dos cílios primários. Conhecer os eventos moleculares relacionados à DRPC é importante não só para entender as manifestações clínicas da doença, mas principalmente para buscar formas de tratamento capazes de prevenir a doença ou retardar sua progressão.

IV.3. Manifestações renais e extrarrenais

A doença tem apresentação clínica variável. A maioria dos pacientes apresenta sintomas na terceira ou na quarta década de vida (1). A seguir, serão descritas diversas complicações associadas à doença.

A HAS é a manifestação mais comum da DRPC. Em 70% dos casos, ela está presente antes que uma disfunção renal seja detectada (1). É um dos principais fatores relacionados à progressão da doença e à morbimortalidade cardiovascular. Alguns estudos sugerem que um tratamento anti-hipertensivo poderia ser instituído em pacientes boderline para HAS a fim de reduzir os danos em órgãos-alvos (19). A HAS no paciente com DRPC parece ser decorrente da ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (embora, para alguns essa informação ainda seja controversa); atividade simpática aumentada; níveis elevados de endotelina-1; síntese reduzida de óxido nítrico, com prejuízo no relaxamento dos vasos (aumento da resistência vascular) (19).

Outra importante complicação da doença é a doença cardiovascular, principalmente hipertrofia ventricular esquerda (HVE). A prevalência de HVE em pacientes com DRPC é de aproximadamente 41% (20). O prolapso de valva mitral ocorre em cerca de 25% dos pacientes (1).

Em média, 4 a 15% dos pacientes desenvolvem aneurismas cerebrais (1), sendo essa prevalência 4 a 10 vezes maior quando comparados à população em geral. A maioria desses aneurismas nunca rompe (19), porém, quando o rompimento acontece tende a ocorrer mais precocemente e com um tamanho menor que na população em geral (1).

O sintoma mais frequente nos pacientes adultos é a dor abdominal, comumente associada à hemorragia cística, infecção renal ou nefrolitíase (19). Infecção do trato urinário é muito comum nesses pacientes, principalmente em mulheres, que são anatomicamente mais suscetíveis. A nefrolitíase é cerca de duas vezes mais comum nos pacientes com DRPC quando comparados à população em geral (21).

A manifestação extrarrenal mais comum da doença é a presença de cistos hepáticos. A Doença Hepática Policística (DHPC) também pode ocorrer na ausência de cistos renais, como uma doença geneticamente distinta. Citocinas e alguns fatores de crescimento, como o fator

de crescimento insulina-símile-1 (IGF1), estimulam a proliferação de células císticas no fígado. O estrogênio também está envolvido com essa estimulação. É por isso que mulheres, principalmente as múltiparas, tendem a apresentar cistos hepáticos maiores (21).

A presença de cistos hepáticos nesses pacientes aumenta com a idade. Os sintomas relacionados à DHPC eram raros, mas com o tratamento dialítico e o transplante renal, tornaram-se mais frequentes. Esses sintomas decorrem do efeito de massa ou de complicações relacionadas ao próprio cisto, como hemorragia e infecção. Alguns sintomas ou complicações relacionados ao efeito de massa são: dispneia, refluxo gastroesofágico, lombalgia, compressão de veia cava inferior ou de veia porta, entre outros (19).

Outras situações que podem ocorrer associadas à DRPC são: aneurisma de aorta abdominal; hérnias abdominais e inguinais (1); aterosclerose; anormalidades no esperma e motilidade defeituosa, mas que raramente causam infertilidade (19).

Embora existam diversas complicações relacionadas ao paciente com DRPC, a insuficiência renal ainda representa a principal delas. Geralmente, a função renal é mantida normal até a quarta a sexta década de vida (19). Uma das formas mais precoces para se detectar uma disfunção renal nesses pacientes seria observar defeitos na capacidade de concentração urinária (1). O crescimento dos cistos gera um aumento do volume renal total e um desarranjo em seu parênquima, evoluindo com a redução da taxa de filtração glomerular. Dessa forma a função renal do paciente declina progressivamente (19).

IV.4. Diagnóstico

O diagnóstico da DRPC é realizado a partir de exames de imagem, como Ultrassonografia (USG) renal, Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os critérios diagnósticos dependem da idade do paciente e também é importante considerar a presença de história familiar positiva para a doença. Em pacientes com história familiar negativa, o achado de cistos renais deve ser cuidadosamente diferenciado de outras desordens císticas renais.

Geralmente utiliza-se o USG. Através desse exame, é possível detectar cistos com diâmetro igual ou superior a 1 cm, sendo altamente sensível para o diagnóstico em adultos

(21). Apresenta baixo custo e segurança, pois não usa nem radiação nem meio de contraste. Deve ser realizado por um profissional bem treinado, já que é um exame operador-dependente.

A RMN é mais sensível que o USG, sendo utilizada em pacientes com cistos pequenos, não detectáveis pelo USG, ou quando os achados no USG não são bem definidos. A RMN consegue identificar cistos com um diâmetro de 3 mm. A TC é tão sensível quanto a RMN, entretanto utiliza radiação ionizante e contraste iodado, sendo assim preterida em relação à RMN (21). Uma importante aplicação da RMN é para exclusão do diagnóstico em potenciais doadores renais, já que a sensibilidade e o valor preditivo negativo do USG, principalmente em PKD2, são comparativamente menores (19).

Os critérios diagnósticos dependem principalmente da idade do paciente: para menores de 30 anos, deve-se encontrar pelo menos dois cistos unilaterais ou cistos bilaterais; para indivíduos entre 30-59 anos, o achado deve ser pelo menos dois cistos em cada rim; para indivíduos com 60 anos ou mais, o mínimo passa a ser 4 cistos em cada rim. A presença de cistos em outros sítios, como fígado e pâncreas, em associação com o cisto renal, confirma o diagnóstico da DRPC (21).

Os testes genéticos são de uso limitado devido ao seu alto custo e pouca disponibilidade. Além disso, características da própria doença, como a presença de mutações únicas em muitos casos, dificulta a interpretação desses exames (19).

IV.5. Marcadores de progressão da doença

Para o monitoramento dos pacientes diagnosticados com DRPC, é importante a utilização de marcadores capazes de estimar a progressão da doença. Diversos marcadores estão sendo avaliados com tal finalidade, entre eles o Volume Renal Total (VRT) e a excreção de sódio urinário.

O VRT é uma importante medida para a avaliação do crescimento dos cistos, e consequente progressão da doença renal. Assim como o VRT está relacionado com a progressão da doença, reflete também a qualidade de vida desses pacientes. Uma redução no

crescimento desses cistos, e assim do VRT, melhoraria a saúde desses pacientes. Dessa forma, o VRT mostra-se como importante marcador de progressão da doença (20).

O estudo *Consortium for Radiological Imaging in Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP)* demonstrou uma relação entre VRT ajustado para altura (VRTAa) e o desenvolvimento de insuficiência renal. O aumento do VRTAa está relacionado com a redução da taxa de filtração glomerular (TFG), embora haja um atraso para que a alteração do VRTAa promova a queda da taxa de filtração glomerular. Uma possível explicação para tal evento seria o fato de que existe uma hipertrofia compensatória das estruturas glomerulares, o que poderia disfarçar inicialmente a destruição do parênquima renal. Assim, o aumento dos cistos ocorreria antes da queda da taxa de filtração glomerular. O VRTAa funcionaria como um marcador da doença. Com base nesse marcador, a realização de exames de imagem a cada 5 anos ou mais poderia permitir a avaliação da progressão da doença (20). Já a TFG não seria um bom marcador de severidade e progressão da doença, principalmente nas etapas iniciais, já que ela permanece inalterada por algum tempo, diminuindo de forma importante somente a partir de um certo nível de destruição do parênquima (5).

A idade do paciente está fortemente relacionada com a redução da taxa de filtração glomerular. Assim, essa redução é cada vez maior à medida que o paciente envelhece.

Outros marcadores de progressão da doença são: excreção de sódio urinário aumentada, lipoproteína de alta densidade (HDL) sérico diminuído; elevada osmolalidade da urina de 24h. Prováveis marcadores precoces da progressão da doença são albuminúria e proteína quimiotática de monócitos-1 (*MCP-1*) (20).

Outro possível marcador que poderia ser utilizado para monitorar a progressão da doença é a proteína-4 secretada tipo *frizzled* (*SFRP4*). Ele está aumentado em pacientes com doença renal policística, o que sugere uma provável relação entre sua expressão e a formação de cistos (20).

V. METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi dividida em duas etapas: a primeira etapa consistiu na busca dos descritores no *Medical Subject Headings (MeSH)* da *U.S. National Library of Medicine (NLM)*, disponível no endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>; a segunda etapa consistiu na busca dos artigos científicos. A busca foi realizada na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE™)* através do endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. O MEDLINE™ é a base de dados bibliográficos da NLM. Além dessa fonte, realizou-se busca ativa nas referências bibliográficas de alguns artigos encontrados.

A busca foi feita por meio de palavras encontradas nos títulos e resumos dos artigos. Foram estabelecidos critérios para refinar os resultados:

- a) a abrangência temporal dos estudos definida entre os anos de 2000 e 2012;
- b) os idiomas estabelecidos foram espanhol, inglês e português;
- c) os estudos deveriam ser realizados em humanos;
- d) a busca foi limitada a estudos controlados randomizados e ensaios clínicos.

As buscas foram realizadas no período de julho de 2011 a novembro de 2012. A seleção de artigos foi feita conforme o assunto proposto, sendo descartados aqueles que não foram relevantes para o tema em estudo, embora constassem nos resultados de busca.

Assim, o critério de exclusão utilizado foi:

- a) estudos não disponibilizados pelas bases de dados, mesmo quando solicitados via VPN/UFBA (Virtual Private Network – ferramenta de acesso a periódicos e bases de dados do portal de periódico CAPES).

- PERGUNTA PARA BUSCA E DESCRITORES UTILIZADOS

A revisão foi orientada a partir da seguinte pergunta:

Quais as estratégias terapêuticas que podem retardar a progressão da Doença Renal Policística Autossômica Dominante?

A partir disso, buscou-se os descritores no MeSH™. As formas de tratamento consideradas no trabalho foram: uso de água; inibidores do receptor V2; inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e Rapamicina (Sirolimus).

Os termos de busca sugeridos pelo dicionário MeSH™ foram os seguintes:

Doença Renal Policística:

#1: *Adult Polycystic Kidney Disease OR Kidney, Polycystic, Autosomal Dominant OR Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant OR Autosomal Dominant Polycystic Kidney OR Polycystic Kidney, Type 2 Autosomal Dominant Disease OR Adult Polycystic Kidney Disease Type 2 OR Polycystic Kidney, Type 1 Autosomal Dominant Disease OR Adult Polycystic Kidney Disease Type 1 OR Disease, Polycystic Kidney OR Diseases, Polycystic Kidney OR Kidney Disease, Polycystic OR Kidney Diseases, Polycystic OR Polycystic Kidney Disease OR Polycystic Renal Disease OR Disease, Polycystic Renal OR Diseases, Polycystic Renal OR Polycystic Renal Diseases OR Renal Disease, Polycystic OR Renal Diseases, Polycystic OR Kidney, Polycystic OR Kidneys, Polycystic OR Polycystic Kidneys OR Polycystic Kidney*

Tratamento:

#2: *Therapeutic OR Treatment OR Treatments*

Água:

#3: *Water OR drinking water OR Hydrogen Oxide OR Oxide, Hydrogen*

Inibidores do receptor V2/Tolvaptan:

#4: *Vasopressin-2 receptor antagonist OR Tolvaptan OR Samsca OR OPC 41061 OR arginine vasopressin OR argipressin*

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina:

#5: *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors OR Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme OR Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme OR Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors OR Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors OR Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme OR Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting OR Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme OR ACE Inhibitors OR Kininase II Antagonists*

OR Inhibitors, Kininase II OR Kininase II Inhibitors OR Inhibitors, ACE OR Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists OR Angiotensin Converting Enzyme Antagonists OR Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting OR Antagonists, Kininase II

Antagonistas do Receptor da Angiotensina:

#6: Antagonists, Angiotensin Receptor OR Receptor Antagonists, Angiotensin OR Angiotensin Receptor Blockers OR Receptor Blockers, Angiotensin OR Angiotensin II Receptor Antagonists OR Angiotensin II Receptor Blockers

Sirolimus:

#7: Sirolimus OR Rapamycin OR I-2190A OR I 2190A OR I2190A OR AY 22-989 OR AY 22 989 OR AY 22989 OR Rapamune OR Wyeth Brand of Sirolimus

- **COMBINAÇÕES DE DESCRITORES**

Os descritores foram combinados entre si através das partículas “OR” e “AND”. O termo “OR” foi utilizado para combinar sinônimos de um mesmo conceito, enquanto que o termo “AND” foi utilizado para combinar descritores de conceitos diferentes. Dessa forma, as combinações construídas foram as seguintes, representadas no **Quadro I**:

Quadro I. Combinações de busca de descritores

Combinações	Nº artigos: Ensaios Clínicos e Estudos Controlados Randomizados
#1 AND #2 AND # 3	4
#1 AND #2 AND # 4	5
#1 AND #2 AND # 5	17
#1 AND #2 AND # 6	8
#1 AND #2 AND # 7	7

VI. RESULTADOS

VI.1. Inibidores do receptor V2 (Vasopressina 2)/ Tolvaptan

A vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, é produzida pelo hipotálamo e armazenada na neuro-hipófise. Este hormônio participa do complexo mecanismo de processamento da urina, possibilitando a regulação do nível de diluição ou concentração urinária (22).

A vasopressina aumenta a permeabilidade do túbulo distal final e do ducto coletor à água. Níveis elevados de vasopressina tornam a urina mais concentrada, enquanto que níveis baixos de vasopressina tornam a urina mais diluída (22).

A liberação desse hormônio pela hipófise depende da osmolaridade dos líquidos corpóreos. Quando a osmolaridade do líquido extracelular está elevada, a vasopressina é liberada e pela sua ação, a urina será mais concentrada devido a essa resposta fisiológica para poupar água no organismo. Da mesma forma, quando essa osmolaridade está abaixo do normal, a secreção do hormônio é reduzida, e assim será liberada mais água, tornando a urina diluída para eliminar o excesso de água do organismo (22).

A ação da vasopressina é dependente dos receptores V2, localizados na membrana plasmática basolateral de células dos túbulos coletores. Quando o hormônio liga-se ao seu receptor, alguns eventos são ativados na célula (**Figura 1**); há aumento do AMPc, ativação de proteína kinase A e de uma cascata de fosforilação, promovendo a translocação de canais de aquaporina-2 para a membrana luminal da célula. Assim, a água pode passar do lúmen do túbulo coletor em direção ao interstício renal, ou seja, há um aumento da permeabilidade à água dessa membrana (23,24).

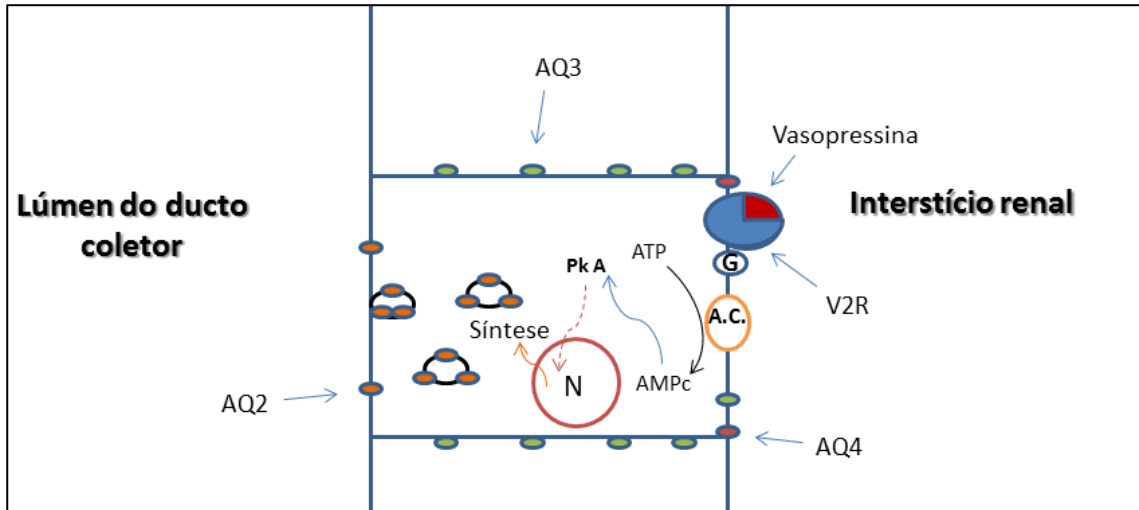


Figura 1. Mecanismo de ação da vasopressina¹

Os inibidores do receptor V2, como o Tolvaptan, são drogas que agem justamente nesse mecanismo de ação antidiurética. Alguns estudos mostraram que a vasopressina e o AMPc estão envolvidos na proliferação celular cística que ocorre na DRPC. Assim, substâncias que atuam nesses alvos poderiam ter efeito redutor na progressão da doença (25).

Wang et al. criaram modelos de ratos com DRPC para avaliar o papel da vasopressina na cystogênese da doença. Para isso, foram comparados ratos com níveis normais desse hormônio com ratos sem vasopressina circulante. Não houve desenvolvimento de doença cística nos ratos sem vasopressina. Em relação aos outros ratos, esses apresentaram AMPc renal, peso e volume renais reduzidos ($p < 0,0001$). Para confirmar esse efeito protetor renal, administrou-se vasopressina exógena nos ratos sem vasopressina, os quais, a partir disso, passaram a desenvolver a doença. Isso foi importante para demonstrar o efeito modulador da vasopressina na cystogênese da DRPC. O efeito protetor da deficiência da vasopressina foi restrito aos rins, pois não houve diferença estatisticamente significativa para os cistos hepáticos, o que indica uma via diferente de estimulação para esses cistos (26).

¹ AQ2: Aquaporina-2; AQ3: Aquaporina-3; AQ 4: Aquaporina-4; ATP: Trifosfato de adenosina; AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico; PKA: Proteína quinase A; V2R: Receptor de Vasopressina-2; N: Núcleo

Dessa forma, os inibidores do receptor V2 surgem como uma possibilidade para retardar a progressão da DRPC. Nesse contexto, o estudo TEMPO desponta como o principal trabalho na área.

O estudo TEMPO investigou 1445 pacientes com DRPC, em estágio precoce da doença, com o objetivo de avaliar o uso do Tolvaptan na DRPC. Desse total, 1157 pacientes completaram o estudo, com duração de 3 anos de tratamento. O desfecho primário avaliado foi a taxa de progressão do VRT entre pacientes que usaram o medicamento e aqueles que usaram o placebo. Outros pontos avaliados foram relacionados à eficácia da droga em si (farmacocinética e farmacodinâmica), e à influência do tratamento na hipertensão, albuminúria e função renal (27).

O uso do Tolvaptan reduziu a taxa de crescimento renal em 2,7% (IC 95%, -3,3 - -2,1), avaliada a partir do VRT. A função renal foi avaliada a partir das modificações nos níveis séricos de creatinina. O aumento no nível de creatinina foi menor no grupo tolvaptan, comparado ao grupo placebo, sendo a diferença entre os dois grupos de 0,09 mg/dl (IC 95%, $P < 0,001$) (27).

A TFG também foi estudada. No Gt, houve uma redução de 2,72 ml/min/1,73m³/ano, enquanto que no Gp essa redução foi de 3,70 ml/min/1,73m³/ano. Esse benefício foi maior para pacientes com 35 anos ou mais, hipertenso ou com VRT igual ou superior a 1500 ml. Não foi detectado efeito de tratamento para albuminúria e hipertensão (27).

Quanto aos efeitos adversos, sua frequência foi similar nos dois grupos, ocorrendo em 97,9% dos pacientes no Gt, e 97,1% no Gp. No Gt, houve uma alta taxa de eventos relacionados ao aumento da diurese, como sede, noctúria, polaciúria e poliúria. Os efeitos adversos graves foram pouco frequentes ($\leq 1\%$ dos pacientes), sendo os mais comuns para o Gt, elevação de aminotransferases, dor torácica, cefaleia; e para o Gp, pielonefrite, infecção ou hemorragia do cisto renal, dor renal, apendicite, nefrolitíase, infecção do trato urinário e hipertensão. Houve descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos em 8,3% dos pacientes que receberam tolvaptan, contra 5% dos pacientes que receberam placebo (27).

A **Tabela 1** mostra os principais resultados do estudo TEMPO:

Tabela 1. Principais resultados do estudo TEMPO²

Critério avaliado	Grupo Tolvaptan (Gt)	Grupo Placebo (Gp)
VRT	+ 2,8%/ano	+ 5,5%/ano
Função Renal	+ 0,16 mg/dl	+ 0,23 mg/dl
TFG	- 2,72 ml/min/1,73m ³ /ano	- 3,70 ml/min/1,73m ³ /ano
Efeitos adversos	97,9%	97,1%
Descontinuação por efeitos adversos	8,3%	5%

Higashihara et al. publicaram um trabalho utilizando os dados de dois ensaios clínicos (TEMPO e Estudo 156-05-002 - Japão). Foram selecionados 63 pacientes: 17 receberam o esquema de doses 15/15 mg; 22, o esquema 45/15 mg; e 24 pacientes receberam o esquema 60/30 mg. As dosagens seguras e toleráveis de Tolvaptan foram previamente determinadas, relacionando os esquemas de dose com a eficácia do medicamento em manter a osmolaridade urinária abaixo de 300 mOsm/Kg (25).

Os efeitos adversos à droga foram muito comuns, sendo a maioria leve ou moderado. Podem ser citados entre os mais encontrados: sede, nasofaringite, dor renal, polaciúria, poliúria, tontura e infecção do trato respiratório superior. Doze pacientes foram retirados do estudo, sendo 50% (6 pacientes) destes devido a efeitos adversos graves; desses pacientes, apenas 1 procedeu do grupo que recebeu maior dosagem (60/30); ainda nesse grupo, 4 pacientes precisaram ter suas doses reduzidas. Ao retirar todas as perdas, foram avaliados 39 pacientes do estudo TEMPO e 12 pacientes do estudo japonês (25).

Observou-se que a taxa de progressão do VRT foi 70% mais lenta no grupo que recebeu a medicação; enquanto que o crescimento renal foi de 1,7%/ano nos tratados, o grupo controle apresentou uma taxa de 5,8%/ano ($p < 0,001$) (25). A diferença na diminuição da TFG entre tratados e não tratados foi de aproximadamente 65%, sendo -0,71 ml/min/1,73m²/ano e -2,1, respectivamente ($p = 0,01$). Constatou-se uma relação estatisticamente significativa entre VRT e TFG ($p < 0,01$): o declínio da TFG (Δ TFG) acompanhou o aumento do VRT (25).

² VRT: Volume Renal Total; TFG: Taxa de filtração glomerular

O **Quadro 2** apresenta um resumo com os dados principais dos trabalhos relacionados ao Tolvaptan.

Quadro 2. Resultados Tolvaptan³

Referência	Ano	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	População	Intervenção	Resultados principais	Efeitos adversos mais comuns
Torres et al.	2012	Estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo.	Total: 1445 pacientes em estágio precoce da DRPC.	Pacientes com DRPC, idade entre 18-50 anos; com clearance de creatinina \geq 60 ml/min e VRT \geq 750 ml.	Administração de placebo ou Tolvaptan em doses toleradas pelos pacientes duas vezes ao dia; nas dosagens: 45/15; 60/30 e 90/30.	O aumento do VRT e dos níveis de Cr foi menor no grupo Tolvaptan. Esse grupo também apresentou uma redução menor da TFG.	Sede, noctúria, polaciúria, poliúria.
Higashihara et al.	2011	Estudo prospectivo, duplo-cego, multicêntrico, controlado com placebo.	Tolvaptan: 51 X Controle: 102	TEMPO (América do Norte); Estudo 156-05-002 (Japão)	Administração de placebo ou Tolvaptan em doses toleradas pelos pacientes, duas vezes ao dia; nas dosagens: 15/15, 45/15 e 60/30.	O grupo tratado apresentou: taxa de progressão do VRT mais lenta; menor redução na TFG. O declínio da TFG acompanhou o aumento do VRT	Sede, nasofaringite, dor renal, polaciúria, poliúria, tontura, infecção do trato respiratório superior.

³ DRPC: Doença renal policística; VRT: Volume renal total; TFG: Taxa de filtração glomerular

VI.2. Inibidores da mTOR

O Sirolimus é um fármaco utilizado como imunossupressor, por exemplo, na prevenção da rejeição em transplantes renais. Esse medicamento inibe a ativação de mTOR, proteína quinase que regula a proliferação e síntese protéica celular (8,11). A partir de testes em modelos animais com DRPAD, observou-se que o Sirolimus podia reduzir tanto o crescimento do cisto renal quanto o declínio da função renal (28).

Foram incluídos no estudo de Serra et al. pacientes com $CCr \geq 70$ ml/min, que apresentaram crescimento do volume renal nos 6 meses de avaliação para o estudo. Eles receberam tratamento com Sirolimus ou tratamento padrão (grupo controle) durante 18 meses (8,29). A dosagem de Sirolimus considerada segura para pacientes com DRPAD variou entre 1 e 2 mg/dia (30).

O crescimento renal prévio à intervenção foi de 9,7% para o grupo Sirolimus e 9,5% para o grupo controle. Durante os 18 meses de estudo, esse crescimento foi de 7,8% e 6,8%, respectivamente. O VRT aumentou em 99 cm^3 ($43\text{-}173 \text{ cm}^3$) para o grupo Sirolimus e 97 cm^3 ($37\text{-}181 \text{ cm}^3$) para o grupo controle. O aumento do volume cístico total (VCT) foi 25% maior no grupo Sirolimus, em relação ao controle. Além disso, a albuminúria aumentou no grupo Sirolimus e a diferença na TFG entre este grupo e o controle foi de 3,5 (IC 95%, -0,3 – 7,4, $P=0,07$) (29).

Quanto aos efeitos adversos, eles estiveram mais presentes no grupo Sirolimus do que no controle (94% X 52%), sendo os mais comuns mucosite oral e diarreia. Edema periférico esteve presente apenas no primeiro grupo (29).

Em outro estudo, foi observado o efeito da imunossupressão pós-transplante renal no volume hepático de pacientes com DRPC e DHPC. Pacientes que receberam Sirolimus tiveram uma redução no volume hepático total de $11,85\% \pm 0,03$, enquanto pacientes que receberam Tacrolimus aumentaram esse volume em $14,13\% \pm 0,09$ ($P = 0,009$). Além disso, as duas terapias foram capazes de reduzir o volume do rim nativo, embora a comparação entre as reduções nos dois grupos não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa. O Tacrolimus é um inibidor da calcineurina, droga imunossupressora também utilizada em paciente pós-transplante (31).

A ação do Sirolimus foi avaliada em outros trabalhos, como o estudo *The Sirolimus Treatment in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Renal Efficacy and Safety (SIRENA)*. Nele, 21 pacientes, com TFG ≥ 40 ml/min/1,73 m², foram avaliados durante 6 meses quanto ao uso de Sirolimus ou de terapia convencional. Níveis de colesterol total ($P < 0,01$), proteinúria e albuminúria ($P < 0,001$) aumentaram em pacientes que receberam Sirolimus. O VRT elevou em menores proporções no grupo Sirolimus, mas com resultados similares em relação ao outro grupo ($P = 0,45$). O VCT aumentou significativamente no grupo terapia convencional, enquanto que no grupo Sirolimus não houve alteração considerável. Já com o volume do parênquima (VP), o aumento foi significativo no grupo Sirolimus. Não houve mudança significativa de TFG entre os grupos, nem associação entre VRT, VCT, volume do parênquima e função renal (32).

O Everolimus é um medicamento similar ao Sirolimus. Seu uso foi avaliado com relação ao placebo em um estudo com 433 pacientes. A diferença de VRT entre os dois grupos foi de 71 ml ($P = 0,06$) considerando os dois anos do estudo. Pacientes que usaram Everolimus aumentaram em média 230 ml, enquanto os que receberam placebo aumentaram 301 ml. O VCT foi cerca de 33 ml menor no grupo Everolimus ($P = 0,28$), e o VP também foi menor neste grupo (-37, $P = 0,11$). Porém, o Δ TFG estimada (Δ TFGe) foi maior no grupo Everolimus, mostrando que ele estava associado a uma maior perda de função renal (33).

Um resumo com os principais resultados desses estudos está apresentado no **Quadro 3**. Os principais efeitos adversos observados também foram listados.

Quadro 3. Resultados Inibidores mTOR⁴

Referência	População/Comparação	Resultados	Eventos adversos mais frequentes no grupo mTOR em comparação com o grupo controle
Perico et al. (2010)/ estudo <i>SIRENA</i> *	Pacientes com DRPAD; Grupo Sirolimus X Grupo Controle	Grupo Sirolimus: aumento de colesterol total, proteinúria, albuminúria e VP; Grupo controle: aumento do VCT; a alteração do VRT não foi significante entre os grupos.	Estomatite aftosa, acne, edema periférico, diarreia, infecção do trato urinário.
Serra et al. (2010)	Pacientes com DRPAD; Grupo Sirolimus X Grupo Controle	Grupo Sirolimus apresentou maior aumento no VCT e na albuminúria; VRT aumentou de forma semelhante nos dois grupos.	Mucosite, diarreia, acne, tosse, fadiga, edema periférico, alteração da função sexual ou reprodutora.
Walz et al. (2010)	Pacientes com DRPAD; Grupo Everolimus X Grupo Placebo	O aumento do VRT, VCT e VP foram maiores no grupo Placebo; Δ TFGe foi maior no grupo Everolimus	Anemia, leucopenia, trombocitopenia; estomatite, diarreia; hiperlipidemia, hipercolesterolemia; acne, angioedema, foliculite; artralgia, mialgia; cisto ovariano; epistaxe; edema periférico; perda de peso.
Qian et al. (2008)	Pacientes com DRPAD + DHP pós-transplante; Grupo Sirolimus X Grupo Tacrolimus	O volume do rim nativo foi reduzido em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles; o volume hepático reduziu no grupo Sirolimus e aumentou no grupo Tacrolimus.	Elevação dos níveis de LDL e triglicérides

⁴ DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante; VP: Volume do parênquima; VCT: Volume cístico total; VRT: Volume renal total; Δ TFGe: declínio da taxa de filtração glomerular estimada; * The Sirolimus Treatment in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Renal Efficacy and Safety

VI.3. Água

Outras pesquisas foram desenvolvidas com foco na ação do hormônio vasopressina (AVP), porém sem uso de medicação. Eles propuseram o aumento do consumo de água para reduzir a taxa de progressão da doença, ou seja, o uso de um mecanismo fisiológico como medida terapêutica.

Para que tal efeito seja alcançado, o consumo de água deve ser suficiente para tornar a osmolalidade urinária média de 24h (753 mosm/kg) mais baixa que a osmolalidade plasmática (285 mosm/kg). Assim, os níveis de AVP reduziriam e conseqüentemente uma quantidade menor de AMPc seria produzida (6). Já foi discutido que esse mecanismo está envolvido com a DRPC, e que reduções nos níveis de AVP e AMPc podem retardar a progressão da doença.

Um estudo realizado com 8 pacientes avaliou a influência do consumo extra de água nos níveis de osmolalidade urinária (Uosm). Todos os pacientes envolvidos tinham diagnóstico de DRPAD, níveis normais de PA e estágios 1 e 2 de DRC. O estudo foi dividido em duas fases, cada uma com duração de 1 semana. Na primeira, os pacientes foram orientados a consumir quantidades usuais de alimentos e líquidos. Na segunda fase, eles foram orientados a não modificar a quantidade de alimentos ingeridos normalmente, mas precisariam aumentar a ingestão de água. Esse aumento seria baseado no volume urinário e osmolalidade determinados na primeira fase (6).

Todos os pacientes que cumpriram as instruções quanto ao consumo de água reduziram a Uosm da fase 2 em relação a fase 1 ($P < 0,025$). Cinco pacientes reduziram sua Uosm para valores iguais ou abaixo de 285 mosm/kg. Nenhum dos pacientes referiu qualquer complicação relacionada à intervenção proposta pelo estudo. O consumo de água não interferiu no apetite e nem nas atividades habituais (6).

Outro estudo foi realizado em 2010 com 23 pacientes, sendo que 13 apresentavam o diagnóstico de DRPAD, e 10 pacientes eram saudáveis, compondo o grupo controle. Todos os pacientes tinham mais de 18 anos e função renal preservada – TFG estimada (TFGe) > 60 mL/min por $1,73$ m²). Avaliou-se tanto o consumo agudo de água, quanto o consumo crônico (34).

Para avaliar o consumo agudo, os pacientes realizaram duas coletas de urina: a primeira foi realizada após um jejum de 24 horas tanto para líquidos quanto para alimentos sólidos; a segunda foi uma hora após um consumo fracionado de 2L de água (200 mL a cada 15 min). Tanto o grupo controle, quanto o grupo de pacientes com DRPAD diminuíram significativamente a Uosm e os níveis de AMPc urinário após o consumo agudo de água. Observou-se uma correlação significativa entre Uosm e concentração de AMPc na urina (34).

Já a avaliação do consumo crônico de água foi determinada a partir da urina de 24h. Os pacientes coletaram sua urina de 24 horas sem modificar sua ingestão habitual de alimentos e de líquidos. Depois disso, foram orientados a ingerir no mínimo 3L de água durante 7 dias, sendo realizadas novas coletas nos sexto e sétimo dias. Os pacientes com DRPAD apresentaram redução da Uosm ($P = 0,04$), aumento do volume urinário ($P < 0,001$) e redução da concentração urinária de AMPc ($[AMPc]u$) ($P = 0,53$) (34).

Os pacientes conseguiram reduzir seus níveis de AVP plasmático, já que houve uma diminuição da Uosm. Os dados não permitiram determinar correlação significativa entre osmolalidade urinária e $[AMPc]u$; nem entre a redução da $[AMPc]u$ e o aumento do volume urinário, já que alguns pacientes tiveram seu níveis de AMPc aumentados pós-intervenção (34).

O **Quadro 4** reúne os principais resultados alcançados com esses estudos.

Quadro 4. Resultados Água⁵

Referência	Nº pacientes DRPAD	Resultados
Wang et al. (2011)	8	Redução da Uosm
Barash et al. (2010)	13	Consumo agudo: redução da Uosm e do AMPc
		Consumo crônico: redução da Uosm e do AMPc e aumento do volume urinário

⁵ Uosm: Osmolalidade urinária; AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico

VI.4. Antagonistas do receptor de angiotensina (ARA) e Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

As classes de medicamentos ARA e IECA são muito utilizadas em pacientes que apresentam declínio da função renal. A angiotensina II está relacionada à lesão crônica do rim e assim à perda da função renal. Ela apresenta efeitos dinâmicos e efeitos diretos nas células glomerulares, como proliferação dessas células, produção de citocinas e alterações na matriz extracelular, como por exemplo, a ativação de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas que degradam várias proteínas da matriz extracelular, e assim causam danos à função renal.

A regulação da atividade das MMPs está relacionada com inibidores naturais (Inibidores teciduais de Metaloproteinases – TIMP), e também com citocinas e o sistema renina-angiotensina. Comparou-se 3 grupos de pacientes: aqueles com glomerulonefrites; com DRPAD; e pacientes saudáveis; os quais apresentaram níveis de MMP ($V_{\text{máx}}/ \text{g protein}$) iguais a $8,8 \pm 1,1$, $6,8 \pm 0,5$ e $7,0 \pm 0,2$, respectivamente. Os níveis entre pacientes saudáveis e com DRPAD foram semelhantes. O tratamento com IECA/ARA foi realizado apenas no grupo com glomerulonefrites, o qual apresentou redução de aproximadamente 75% na atividade das MMPs com uso de fosinopril (IECA), mas não apresentou efeito com o uso de irbesartan (ARA) (35).

Outro alvo biomolecular estudado para retardar a progressão de DRPC é a proteína de ligação de ácidos graxos (FABP), mas especificamente a FABP tipo fígado (L-FABP), presente também no túbulo renal proximal. Essa proteína está relacionada com o metabolismo de ácidos graxos livres (AG), pois participa da solubilidade e transporte intracelular dessa substância. Alguns trabalhos mostraram que a FABP é um marcador clínico de progressão de doenças glomerulares (7).

Acredita-se que vários estressores (ex.: proteinúria, isquemia) provocariam uma sobrecarga de AG no citoplasma das células do túbulo proximal. Essa sobrecarga resultaria em liberação de citocinas inflamatórias e consequente dano tubular renal, aumentando assim a excreção urinária de L-FABP. Essa resposta inflamatória poderia então contribuir para a progressão de doenças renais, inclusive a doença renal cística (7).

Os níveis urinários de L-FABP (L-FABPu) observados em um estudo com 20 pacientes com DRPC e 20 pacientes saudáveis foram de $154,5 \pm 110,6 \mu\text{g/g Cr}$ e $5,5 \pm 3,8$

$\mu\text{g/g Cr}$, respectivamente, sendo $p < 0,001$ (7). O uso de Candesartan cilexetil (ARA), comparado ao uso de placebo em pacientes com DRPC, reduziu o L-FABPu de $168 \pm 104,5$ para $44,6 \pm 30,8$ em 6 meses ($P < 0,001$). Não foi identificado efeito no L-FABPu no grupo que recebeu placebo (7).

A elevada prevalência de HAS em adultos jovens tem como associação importante a presença de DRPAD. O diagnóstico da HAS e da disfunção diastólica precedem a manifestação da DRPC. Entre pacientes com DRPAD, 10% iniciaram terapia anti-hipertensiva antes dos 30 anos de idade, e 40% utilizavam a terapia aos 40 anos. Para pacientes em tratamento com terapia anti-hipertensiva, houve redução nos níveis de PAS e PAD; e, além disso, a taxa de novos eventos cardiovasculares foi muito reduzida (36).

Assim, um alvo importante para o retardo da DRPC é a HAS. A associação entre essas duas doenças é frequente e, em muitos casos, a HAS está presente antes que uma disfunção renal seja identificada. A HAS nesses pacientes parece estar envolvida com a ativação do sistema renina-angiotensina (37).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está envolvido com a progressão da DRPC. Acredita-se que o cisto provoque compressão renal vascular, ocasionando assim isquemia renal e ativação do SRAA. Sabe-se que uma diminuição na perfusão renal induz liberação de renina. Assim, essa ativação elevada do SRAA poderia ser uma das causas de hipertensão neste grupo (38).

Chapman et al. (1990) mostraram que a atividade da renina plasmática e os níveis de aldosterona plasmática encontram-se elevados em pacientes com DRPC e HAS, em comparação aos pacientes com hipertensão essencial. Além disso, ao comparar os normotensos, a PAM e a concentração de aldosterona (medida em ortostase) ($P < 0,02$) foram maiores naqueles que apresentavam DRPC; quanto à atividade plasmática da renina, não houve diferença significativa (38).

A ativação do SRAA foi comparada entre pacientes com hipertensão essencial e aqueles com hipertensão e DRPAD. Eles foram avaliados durante um período de consumo elevado de Na e outro período com consumo baixo de Na, sendo que no final de cada período, eles receberam Enalapril. Os níveis de aldosterona foram baixos e os níveis de Na urinário e PAM foram elevados durante o alto consumo de Na, sem diferença significativa entre o grupo de pacientes com DRPAD e o grupo com HE. As respostas hormonais (aldosterona e

atividade da renina plasmática) foram maiores durante o período de baixo consumo de Na, mas também não apresentaram diferenças entre os grupos. Após o uso de Enalapril, as alterações da PA e da atividade da renina plasmática foram similares nos dois grupos. Assim, a resposta do SRAA nas duas situações testadas (consumo de Na, uso de Enalapril) foi semelhante nos dois grupos (39).

A intervenção precoce na PA de pacientes com DRPC pode reduzir a HVE e também retardar a progressão da doença renal. A comparação do uso de IECA + ARA (lisinopril + telmisartan) com IECA + placebo (lisinopril) em pacientes hipertensos e com DRPAD ainda não foi finalizada no estudo *HALT Progression of Polycystic Kidney Disease (HALT-PKD)*. Para pacientes hipertensos e com TFG_e >60, a HVE foi mais comum em mulheres do que em homens, embora esse resultado não tenha sido estatisticamente significativo; a prevalência de HVE variou de 0,74% a 2,23%, chegando a 3,9% quando a variável não foi corrigida para a estatura e peso do paciente. Considerando 558 pacientes (HAS + DRPAD + TFG_e >60), 45% (251 pacientes) usaram previamente ao estudo pelo menos IECA; enquanto que 16,1% (90 pacientes) pelo menos ARA. Para os pacientes que usaram IECA ou ARA, o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) foi de $63,73 \pm 12,89$, enquanto que para aqueles pacientes que não usaram medicação foi de $63,62 \pm 14,32$ ($p = 0,94$). Sendo assim, na avaliação inicial desses pacientes, não houve diferença de LMVI entre aqueles que usaram ou não medicação prévia (40).

Pacientes com DRPAD, HAS e HVE foram avaliados durante 7 anos quanto ao controle da PA. Eles foram divididos em 2 grupos: pacientes que receberam um controle rigoroso da PA (PA < 120/80 mmHg); e pacientes que receberam controle padrão (135-140/85-90 mmHg). Esse controle foi realizado com o uso de Enalapril ou Amlodipina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à função renal. O tempo de progressão para DRC-V entre os dois grupos também não foi significativo, sendo de $3,2 \pm 1,8$ ano para o grupo controle padrão e $4,0 \pm 1,4$ ano para o controle grupo rigoroso. Os IMVEs foram reduzidos para taxas normais em 71% dos pacientes com controle rigoroso e 44% dos que receberam controle padrão ($p < 0,05$), sendo muito mais significativo para a redução do IMVE em homens com controle rigoroso do que em mulheres. Quanto ao uso de Enalapril ou Amlodipina, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao IMVE, CCr, níveis de PA, mas o controle rigoroso realizado com Enalapril permitiu uma redução maior do IMVE ao longo do tempo ($P < 0,005$) (41).

Em um estudo com 32 pacientes com DRPAD e HAS em estágios 1 e 2, avaliou-se o uso de 50 mg de Losartan (ARA) ou 2,5 mg de Ramipril (IECA) durante 1 ano. Os dois medicamentos apresentaram resultados semelhantes e conseguiram reduzir de forma significativa ($P < 0,001$) os valores da pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Tanto a creatinina quanto o clearance de creatinina foram avaliados durante o estudo, mas os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos. A comparação entre os grupos para determinar qual droga seria mais eficaz, Losartan ou Ramipril, não foi estatisticamente significativa também. Os medicamentos mostraram-se efetivos no controle da pressão arterial (PA) em pacientes com DRPAD, e também causaram regressão na HVE durante esse período (37).

Avaliou-se o uso de Telmisartan 80mg comparado ao uso de Enalapril 10mg, em 20 pacientes com DRPAD e HAS. As medicações reduziram PA, níveis de IL-6, albuminúria, proteínas de grupo 1 de elevada mobilidade (HMGB1) e 8-hidroxideoxiguanosina urinária (8-OHdG). A redução dessas variáveis pelo uso do Telmisartan foi mais significativa comparada ao uso do Enalapril (42). A concentração de IL-6 está elevada em pacientes com DRPAD, o que sugere que esses pacientes apresentam uma elevada ativação do sistema pró-inflamatório (43). A HMGB1 parece ter um papel importante nas doenças inflamatórias. É liberada por macrófagos e monócitos ativados e ativa neutrófilos, induzindo a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, é liberada por células danificadas e células necróticas (44). E a 8-OHdG funciona como um marcador de dano oxidativo do DNA (45).

Pacientes com proteinúria de 24h $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ e CCr entre 20 e 70 ml/173 m² foram selecionados para o estudo *The Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN)*, o qual conseguiu avaliar 352 pacientes, com seguimento de 30 meses. Desses pacientes, 23 (7%) apresentavam DRPAD ou nefrite intersticial (46).

Todos os pacientes foram divididos em 2 grupos: um foi tratado com Ramipril e o outro recebeu tratamento convencional (grupo controle). Considerando todos os pacientes envolvidos, a proteinúria foi o mais forte preditor de ΔTFG e de progressão para DRC-V. Para pacientes com proteinúria $\geq 2\text{g}/24\text{h}$, o ΔTFG foi de $0,56 \pm 0,05$ ml/min/1,73 m²/mon e a incidência de DRC-V foi de 30%, enquanto que para pacientes com proteinúria $< 2\text{g}/24\text{h}$, esses dados foram respectivamente iguais a $0,21 \pm 0,05$ e 10%. Assim, pacientes com proteinúria $\geq 2\text{g}/24\text{h}$ apresentaram um maior ΔTFG e uma mais rápida progressão para DRC-V (46).

Pacientes que receberam Ramipril tiveram menor Δ TFG, e um risco 48% menor para DRC-V em relação ao outro grupo. Com a análise multivariada, os pacientes que apresentavam proteinúria $< 2\text{g}/24\text{h}$ não sofreram redução significativa de risco para DRC-V (46).

Pacientes que apresentavam DM tipo 2 (DM 2) tiveram Δ TFG mais rápido comparado aos que não apresentavam DM2. Para os pacientes com DRPAD, o Δ TFG e a incidência de DRC-V não foram estatisticamente significantes em relação ao uso de Ramipril ou de tratamento convencional (46).

Um estudo com 89 pacientes foi realizado para avaliar o efeito do Enalapril na DRPAD. Foi realizado um seguimento de 3 anos com dois grupos: normotensos (Enalapril X placebo) e hipertensos (Enalapril X Atenolol). A HAS foi definida como PAS >160 mmHg e PAD > 95 mmHg ou uso prévio de medicação anti-hipertensiva. A comparação dos grupos quanto ao declínio da função renal não foi estatisticamente significativa, não sendo capaz de determinar o benefício do IECA na perda da função renal de pacientes com DRPC (47).

O uso de Ramipril comparado ao uso de Metoprolol (Beta-bloqueador) durante 3 anos conseguiu reduções significativas na PAM (-8 ± 2 e -6 ± 2 mmHg, respectivamente). O Δ TFG também foi significativo em cada grupo, mas semelhante quando comparados entre si. Não houve diferenças em relação ao IMVE e a albuminúria. Ao comparar os pacientes quanto ao controle padrão (PAM > 97 mmHg) ou rigoroso (PAM ≤ 97 mmHg) da PA, o IMVE aumentou nos primeiros, mas permaneceu estável ($P=0,017$) nestes últimos. Além disso, a albuminúria foi menor ($P=0,05$) nos pacientes com controle rigoroso (48).

Comparou-se o uso de IECA ao uso de bloqueadores de canal de cálcio (BCCa). Alguns BCCa apresentam efeitos renoprotetores e antiproteinúricos semelhantes aos do IECA. Os dois medicamentos foram eficazes no controle da PA, durante um seguimento de 5 anos, em pacientes DRPAD e CCr >50 ml/min/1,73 m². Mesmo estatisticamente não significante, o CCr reduziu em média anualmente 2,8 ml/min/1,73 m² no grupo que uso Amlodipina (BCCa), e 4,2 ml/min/1,73 m² no grupo que recebeu Enalapril (IECA). Quanto a albuminúria, o grupo Amlodipina não apresentou mudanças significativas, mas o grupo Enalapril reduziu significativamente esses níveis no primeiro ano do estudo, e conseguiu manter essa redução nos anos subsequentes (taxa urinária albumina-creatinina: 23 ± 4 mg/g no início do estudo; 13 ± 3 mg/g no primeiro ano; 14 ± 6 mg/g no quinto ano; $p < 0,05$) (49).

Pacientes hipertensos com doença renal primária não-diabética (ex: DRPC, glomerulonefrite primária, nefrosclerose) tiveram declínio da função renal mais lento com uso de Fosinopril (IECA), do que com o uso de Nifedipina (BCCa) (50).

Não há muitos trabalhos que avaliem o tratamento de HAS em crianças com DRPAD. Em um estudo que avaliou crianças e adultos jovens, o Enalapril foi usado como medicamento de primeira linha para o tratamento da HAS; enquanto Amlodipina e Metoprolol também puderam ser usados, caso fosse necessário para manter a PA em um nível desejável. Ele comparou crianças hipertensas que usaram a medicação e crianças normotensas com e sem o uso da medicação. O aumento do volume renal foi maior em crianças hipertensas, mas não foi significativamente diferente ($P = 0,19$). No grupo de hipertensos, houve redução significativa da função renal, da Creatinina sérica (Cr_s) e do CCr, em comparação aos normotensos. O IMVE foi maior no grupo de hipertensos. Em relação aos normotensos, o uso da medicação não mostrou efeito significante no VRT. Para pacientes normotensos com DRPAD severa (mais que 10 cistos), não houve diferença quanto ao uso da medicação em relação à Cr_s, CCr e IMVE. Para normotensos borderline, o grupo que recebeu medicação não alterou função renal, enquanto o grupo não tratado apresentou leve diminuição na Cr sérica ($P < 0,02$) e no CCr ($P = 0,03$) (51).

O **Quadro 5** apresenta os principais resultados desses trabalhos associados ao uso de IECA ou ARA.

Quadro 5. Resultados IECA e ARA⁶

Referência	Avaliação	Comparação	Principais Resultados
Nakamura et al. (2012)	Uso de ARA ou IECA em pacientes com DRPAD + HAS	Telmisartan (ARA) X Enalapril (IECA)	Redução de PA, IL-6, albuminúria, HMGB1, 8-OHdG nos dois grupos, sendo mais significativa no Telmisartan.
Perrone et al. (2011)	Avaliação de HVE e progressão da doença renal em pacientes com DRPAD + HAS e uso de IECA e ARA	Lisinopril (IECA) + Telmisartan (ARA) X Lisinopril + Placebo	Estudo ainda não foi finalizado. A comparação do IMVE entre pacientes que, antes do estudo, usaram ou não IECA ou ARA não apresentou diferença significativa.
Ulusoy et al. (2010)	Uso de ARA ou IECA em pacientes com DRPAD + HAS	Losartan (ARA) X Ramipril (IECA)	Nos dois grupos, houve redução de PAM, PAS, PAD, HVE, sem diferença significativa entre os grupos.
Cadnapaphornchai et al. (2009)	Avaliar o uso de droga anti-hipertensiva (principalmente IECA) em crianças e adultos jovens com DRPAD hipertensos e normotensos	Hipertensos (todos receberam tratamento) X Normotensos sem IECA X Normotensos com IECA	Redução significativa da função renal no grupo de hipertensos; O IMVE foi maior nos hipertensos; normotensos borderline sem uso de IECA reduziram levemente função renal, enquanto os que usaram IECA não alteraram função renal.
Zeltner et al. (2008)	Avaliar o uso de Ramipril ou Metoprolol em pacientes com DRPAD, com controle rigoroso ou padrão da PA.	Ramipril X Metoprolol; Controle padrão da PA (PAM > 97 mmHg) X Controle rigoroso da PA (PAM ≤ 97 mmHg)	Houve redução da PAM e da TFG, sem diferença quanto ao tipo de medicamento; O IMVE aumentou no grupo controle padrão; no grupo controle rigoroso, houve diminuição da albuminúria e o IMVE permaneceu estável.
Doulton et al. (2006)	Avaliar a ativação do SRAA em pacientes hipertensos com DRPAD em relação ao consumo de sódio (alto ou baixo) e ao uso de IECA	Pacientes HAS + DRPC X Pacientes com hipertensão essencial	PAM e Na urinário foram maiores durante o alto consumo de Na. Níveis de aldosterona e atividade de renina plasmática foram maiores durante o baixo consumo de Na. Essas respostas foram similares nos dois grupos. Com o uso do Enalapril, as alterações da PA e da atividade da renina plasmática também foram similares entre os dois grupos.
Nakamura et al. (2005)	L-FABP e uso de ARA (Candesartan)	DRPC X Saudáveis	L-FABPu são maiores na DRPC; Candesartan reduziu L-FABPu em pacientes com DRPC.
Lods et al. (2003)	Atividade das MMPs e uso de IECA/ARA	GN X DRPAD X Saudáveis	Níveis de MMPs semelhantes entre DRPAD e saudáveis; Uso de IECA, realizado apenas no GN, reduziu MMPs.
van Dijk et al. (2003)	Avaliação do efeito do Enalapril na DRPAD	Normotensos (Enalapril X Placebo) X Hipertensos (Enalapril X Atenolol)	Não houve diferença estatística no declínio da função renal entre os grupos.
Schrier et al. (2002)	Avaliação do controle da PA em pacientes com DRPAD + HAS + HVE; controle realizado com Enalapril ou Amlodipina	Controle rigoroso da PA (PA < 120/80 mmHg) X Controle padrão (135-140/85-90 mmHg)	IMVE reduziu mais nos pacientes com controle rigoroso da PA; o controle rigoroso com Enalapril foi associado a uma maior redução de IMVE ao longo do tempo.
Marin et al. (2001)	Uso de IECA ou BCCa em pacientes hipertensos com doença renal primária não-diabética	Fosinopril (IECA) X Nifedipina (BCCa)	Declínio da função renal foi menor com o uso de Fosinopril.
Ecder et al. (2000)	Uso de IECA ou BCCa em pacientes com DRPAD	Enalapril (IECA) X Amlodipina (BCCa)	Os dois medicamentos foram eficazes no controle da PA; albuminúria reduziu no grupo Enalapril.
Ruggenti et al. (2000)	Uso de IECA em pacientes com proteinúria ≥ 1g/24h e CCr entre 20 – 70 ml/1,73 m ² ; 7% eram pacientes com DRPAD ou nefrite intersticial	Ramipril (IECA) X Grupo Controle	O uso de Ramipril reduziu o risco de progressão da doença renal; pacientes com DM2 tiveram maior ΔTFG; pacientes com DRPAD não apresentaram diferenças significativas na incidência da DRC-V e no ΔTFG em relação ao uso de Ramipril.

⁶ARA: Antagonista do receptor da angiotensina; BCCa: Bloqueador de canal de Cálcio; CCr: Clearance de creatinina; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; DRC-V: Doença renal crônica estágio V; DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante; GN: Glomerulonefrites; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HMGB1: proteínas de grupo 1 de elevada mobilidade; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; IL-6: Interleucina 6; L-FABP: Proteína de ligação de ácidos graxos tipo fígado; L-FABPu: Níveis urinários de L-FABP; MMP: Metaloproteinases de matriz; Na: íons de Sódio; 8OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina urinária; PA: Pressão arterial; PAD: PA diastólica; PAM: PA média; PAS: PA sistólica; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: Taxa de filtração glomerular; ΔTFG: Declínio da TFG.

VII. DISCUSSÃO

DRPAD é uma doença genética que se expressa tardiamente e progride ao longo de décadas. A perda de função renal geralmente se inicia entre a quarta e sexta década de vida e os pacientes costumam evoluir para DRC-V ou necessidade de diálise em cerca de 10 anos após início da manifestação da doença. Esse longo tempo de evolução dificulta a análise de estratégias terapêuticas. Qual intervenção deveria ser utilizada? Quando essa intervenção deveria ser iniciada? Ao nascer? Antes do aparecimento dos primeiros cistos? Ou apenas após uma elevação na creatinina sérica?

Atualmente, o tratamento oferecido a esses pacientes se restringe ao tratamento das complicações e ao manejo da DRC já em grau avançado. Esse contexto relaciona-se com a falta de recursos terapêuticos que retardem a progressão da doença e também com a dificuldade de acesso a um acompanhamento médico, o que atrapalha a realização de diagnóstico precoce e o adequado seguimento desses pacientes.

Os estudos apresentados no decorrer deste trabalho representam as tentativas em se estabelecer um manejo desses pacientes para retardar a progressão da doença. Embora alguns estudos tenham gerado importantes dados estatisticamente significativos, é imprescindível avaliar o significado clínico desses dados. Pois, mesmo com relevância estatística, eles podem não representar importantes desfechos clínicos na qualidade de vida desses pacientes, principalmente em relação à necessidade de diálise. O que ditará o grau de recomendação da droga será a avaliação da significância estatística, da relevância clínica e dos efeitos adversos.

Sendo assim, uma importante limitação dos estudos relacionou-se ao tempo de seguimento dos pacientes, o que dificultou a avaliação da relevância clínica dos resultados. Além disso, o uso de desfechos substitutos, embora necessários, constituem por si só uma limitação à aplicabilidade clínica desses resultados.

Existem poucos trabalhos desenvolvidos especificamente para avaliar opções terapêuticas na DRPC. As novidades terapêuticas estão relacionadas principalmente ao Tolvaptan (inibidor de receptor V2) e ao Sirolimus (inibidor de mTOR). Os IECA e ARA já eram medicamentos utilizados nesses pacientes, principalmente quando eles estavam em

DRC-V. Foi importante avaliar seus efeitos em um estágio precoce de DRC, a fim de identificar a relevância do seu uso para desacelerar a progressão da DRPC.

O Tolvaptan é um inibidor do receptor V2, e dessa forma, tem um mecanismo de ação antidiurética. Foi importante testar seu efeito em pacientes com DRPC após um estudo em animais que mostrou um efeito modulador da vasopressina na DRPC, no qual a ausência de vasopressina determinou proteção renal ao desenvolvimento dos cistos.

No estudo TEMPO, o uso do Tolvaptan reduziu a taxa de crescimento renal em 2,7%/ano, comparado ao placebo. Essa redução, mesmo pequena, pode ser muito importante em um período longo de tratamento; para isso, seria necessário avaliar também qual a variação dessa redução ao longo do tempo, a fim de determinar se ela se mantém nos 2,7%, diminui ou aumenta com o prolongamento do tratamento, pois o estudo só avaliou os pacientes durante 3 anos. O estudo de longo prazo permite também avaliar o impacto do tratamento na redução da necessidade de diálise nesses pacientes, sendo essa a principal relevância clínica desses estudos. Além disso, é importante investigar a relação custo-benefício do seu uso, para analisar se os benefícios da droga são válidos em comparação com o seu custo bastante elevado e efeitos adversos.

A TFG apresentou uma redução menor nos pacientes que usaram o Tolvaptan, embora essa diferença em relação ao placebo tenha sido muito pequena. Esse benefício foi maior para pacientes com 35 anos ou mais, hipertenso ou com VRT igual ou superior a 1500 ml. De acordo com o estudo CRISP, o VRT está relacionado a uma diminuição da TFG, mas em estágios precoces da doença, a TFG permanece inalterada por algum tempo, diminuindo de forma importante somente a partir de um certo nível de expansão dos cistos. O paciente está perdendo função renal, mas parece haver uma hipertrofia compensatória das estruturas glomerulares que disfarçaria essa perda de função nessa fase inicial. O estudo TEMPO avaliou apenas pacientes em estágio precoce. Assim, o benefício do uso do Tolvaptan em relação à diminuição da TFG pode não estar bem determinado no estudo. Pode ser que esse benefício seja muito maior do que os dados gerais que foram apresentados, como o que aconteceu com os pacientes com mais de 35 anos, hipertensos e com VRT \geq 1500 ml.

Os inibidores de mTor são drogas imunossupressoras. Seu uso deve ser realizado com bastante cuidado, pois pode não trazer vantagem nenhuma para o paciente com DRPAD, mas, pelo contrário, pode torná-lo bastante suscetível a outras comorbidades.

Quatro estudos foram apresentados em relação ao uso dos inibidores de mTOR. Serra et al. mostraram que o uso do Sirolimus foi associado a aumento do VCT e da albuminúria, enquanto que o crescimento renal foi semelhante em comparação ao grupo controle. O estudo SIRENA não mostrou vantagens do uso de Sirolimus quanto à alteração do VRT e da TFG. Pelo contrário, seu uso provocou aumento de colesterol total e de proteinúria. No estudo que comparou o uso de Sirolimus e Tacrolimus, a vantagem do Sirolimus foi a diminuição do volume hepático total em pacientes com manifestação hepática da doença policística. Também houve diminuição do volume renal, mas sem diferença em relação à droga utilizada. Já o quarto trabalho trouxe alguns dados contraditórios em relação aos demais. Nele, os pacientes que usaram Everolimus tiveram menor crescimento do VRT, VCT e VP. Observou-se também que, mesmo assim, esse grupo apresentou maior perda de função renal.

Assim, além de não apresentar vantagens, o uso de inibidores de mTOR esteve associado a vários efeitos adversos, os quais foram mostrados no quadro 3.

O uso da água como medida terapêutica na DRPC tem como alvo a diminuição da vasopressina, assim como o uso de Tolvaptan. Os trabalhos mostraram que um aumento no consumo de água conseguiu reduzir a osmolalidade urinária e, conseqüentemente, diminuiu os níveis de AVP plasmático. Não foi avaliado o quanto essa medida seria vantajosa a longo prazo, mas, pelo que já foi discutido anteriormente, a simples redução de AVP já parece beneficiar os pacientes com DRPC. Além disso, não há efeito adverso ao aumento do consumo de água, o que o torna uma orientação segura de ser adotada para pacientes com DRPC.

IECA e ARA são medicamentos bastante utilizados no controle da PA, devido a sua eficiência em controlar os níveis pressóricos. Além disso, um ganho importante em relação à esses medicamentos é que eles apresentam efeitos protetores para o rim. São utilizados em DRC há muito tempo, sendo drogas eficazes e seguras para esse grupo de pacientes. Seus efeitos adversos, por exemplo, são bem descritos na literatura e conhecidos na prática clínica.

Diversos trabalhos avaliaram seu uso nos pacientes com DRC em geral, mas poucos trabalhos estudaram efeitos específicos do seu uso em pacientes com DRPC. Além de serem poucos trabalhos, eles apresentaram dificuldades em determinar o efeito direto do medicamento na função renal do paciente. Alguns deles conseguiram apenas comprovar que esses medicamentos são eficazes no controle da PA, fato já conhecido na literatura.

Os trabalhos mostraram que o SRAA está envolvido na progressão da DRPC. Alguns estudos propõem que os pacientes com DRPC apresentam uma maior ativação do SRAA. No entanto, Doulton et al. (2006) mostraram que a ativação do SRAA não foi elevada nos pacientes com DRPC, quando comparados aos pacientes com hipertensão essencial.

A HAS é uma das mais frequentes complicações da DRPC. Além de contribuir para a progressão da doença renal, a HAS é um dos principais fatores determinantes para as doenças cardiovasculares nesses pacientes. Isso é muito importante, pois as complicações cardiovasculares estão entre as causas mais frequentes de óbito nesses pacientes.

As medicações IECA ou ARA foram eficazes na redução da PA em pacientes com DRPC, não apresentando diferenças significativas quanto à classe do medicamento. Em alguns trabalhos, esses medicamentos também foram capazes de reduzir a perda de função renal. Neste aspecto, é provável que os IECA tenham sido mais importantes.

O início da terapia anti-hipertensiva deve ser precoce, pois quanto menor a exposição renal a níveis hipertensivos, melhor será a evolução desse paciente em retardar a perda da função renal. Para que essa terapêutica seja iniciada precocemente, é essencial que esse paciente tenha um diagnóstico também precoce. A terapia também tem efeito sobre a redução da massa ventricular esquerda, o que diminui o risco cardiovascular desses pacientes.

É importante que a HAS seja tratada precocemente e que, além disso, esse paciente disponha de um bom acompanhamento médico que estabeleça um controle rigoroso da sua PA. Este controle rigoroso mostrou-se mais importante que o controle padrão na redução do IMVE nos pacientes hipertensos com DRPC e HVE.

O estudo HALT-PKD ainda não foi finalizado, mas na avaliação inicial dos pacientes, o IMVE foi semelhante entre pacientes que usaram IECA/ARA comparado àqueles que não usaram nenhum medicamento previamente ao estudo. Esse dado não é muito confiável, pois se refere ao uso da medicação prévio ao estudo. Nessa situação, não há controle sobre as condições de uso.

Van Dijk et al. não conseguiram determinar o efeito do Enalapril em retardar a perda de função renal em pacientes com DRPC. Eles compararam pacientes normotensos com hipertensos, porém consideraram HAS quando PAS >160 mmHg e PAD > 95mmHg. Os níveis que eles consideram para determinar normotensos ou hipertensos foram elevados,

quase compatíveis ao de uma HAS grau II. Ou seja, havia pacientes realmente hipertensos no grupo de normotensos. Isso pode ter prejudicado a avaliação dos resultados.

No estudo que avaliou crianças e adultos jovens, os hipertensos, mesmo tratados, tiveram redução significativa da função renal, da Crs e do CCr, comparados aos normotensos. Além disso, os normotensos limítrofes não tratados tiveram leve diminuição da Crs e do CCr em relação aos normotensos limítrofes tratados, os quais não alteraram função renal. Assim, a presença de HAS foi determinante para uma perda de função renal maior. E naqueles pacientes limítrofes, também foi importante o uso da medicação.

A comparação entre o uso de IECA e Beta-bloqueador gerou dados semelhantes quanto ao controle da PA e quanto ao Δ TFG.

A comparação do uso de IECA ao uso de BCCa também obteve respostas semelhantes em relação ao controle da PA. Porém, o IECA mostrou-se mais importante, pois reduziu significativamente a albuminúria, outro provável marcador de DRPC.

O sistema inflamatório parece estar mais ativado em pacientes com DRPC, o que contribuiria para a progressão da doença. O uso de IECA/ARA conseguiu reduzir citocinas, como IL-6, e marcadores de dano oxidativo do DNA.

A proteinúria foi considerada o preditor mais importante de Δ TFG e de progressão para DRC-V. Na avaliação da resposta ao Ramipril em pacientes com proteinúria ≥ 1 g/24h, os pacientes que receberam Ramipril tiveram uma redução do risco de progressão para DRC-V em relação ao grupo controle; e esta redução foi significativa naqueles pacientes que tinham proteinúria ≥ 2 g/24h. Para pacientes com DRPAD, não houve diferença significativa em relação ao grupo controle.

Assim, em vista do que é atualmente oferecido pela literatura e considerando que as opções terapêuticas disponíveis não devem se restringir apenas ao cuidado das complicações da doença, deve-se orientar esses pacientes para o aumento do consumo de água e o controle rigoroso e precoce da PA.

A literatura ainda não consegue responder a muitas questões direcionadas ao paciente com DRPAD. Há uma necessidade de estudos avaliando desfechos clinicamente relevantes, como duplicação da creatinina sérica ou evolução para necessidade de diálise. No entanto, devido à progressão lenta da doença, estes estudos precisariam ser longos e,

consequentemente, muito caros. E por quanto tempo os pacientes deveriam usar um determinado tratamento em ensaios clínicos para que se possa avaliar a sua eficácia? Ainda não sabemos o tempo mínimo ideal para que essa avaliação seja satisfatória.

VIII. CONCLUSÕES

1. O Tolvaptan apresentou efeitos inibitórios sobre o crescimento renal e a TFG. Esses efeitos precisam ser contextualizados e estudados de uma melhor forma para determinar se essas variações, mesmo pequenas, são realmente importantes para retardar a progressão da DRPC, com uma boa relação custo-benefício;
2. O Tolvaptan apresentou efeitos adversos graves em menos de 1% dos pacientes. Em sua maioria, os efeitos foram leves. Sendo assim, parece ser uma droga segura para uso nesses pacientes;
3. O uso de inibidores de mTOR não foi benéfico para retardar a progressão da DRPC e esteve associado a diversos efeitos adversos, principalmente porque são drogas imunossupressoras. Em vista dos trabalhos desenvolvidos até o momento, os inibidores de mTOR não devem ser indicados para pacientes com DRPC;
4. Os inibidores de mTOR só foram vantajosos quando utilizados em pacientes com DHPC. Nesses pacientes, houve redução do volume hepático com o uso de Everolimus;
5. Os pacientes com DRPC podem se beneficiar do aumento do consumo de água para retardar a progressão da doença. Além disso, não houve efeito adverso a essa medida. Os médicos podem orientar seus pacientes a aderir a essa simples mudança de hábito com intuito terapêutico;
6. O uso de IECA, ARA, Beta-bloqueador ou BCCa conseguiu controlar a PA nos pacientes com DRPC;
7. IECA e ARA foram frequentemente relacionados a uma redução na perda de função renal em pacientes com DRPC. Em alguns trabalhos, o uso de IECA foi mais vantajoso;
8. A HAS é uma das mais frequentes complicações da DRPC e está relacionada a progressão da mesma. Para obter melhores resultados quanto a progressão da DRPC, é

importante que o tratamento anti-hipertensivo seja iniciado o mais precocemente possível, e que seja estabelecido um controle rigoroso da PA, ao invés do controle padrão.

9. O uso de IECA ou ARA também esteve relacionado à diminuição do IMVE, sendo importante para reduzir o risco cardiovascular desses pacientes;

IX. SUMMARY

THERAPEUTIC OPTIONS TO SLOW THE PROGRESSION OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

The polycystic kidney diseases (PKD) are the most common hereditary kidney diseases. It is a progressive and systemic disease, and it is a common cause of end stage renal disease. Its worldwide prevalence is 1: 400 to 1: 1000 in the general population. There are no specific ways to treat this disease. In current medical practice, the patients usually receive some treatment for its complications, such as hypertension and cardiovascular disease. Therefore, it is important to evaluate the therapeutic options that may be used to slow the progression of this disease, and thus improve the quality of life of the patient. Considering this important issue, we decided to review the literature in search of information about these treatment options. For this, we selected articles in the database Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, using descriptors defined in the Medical Subject Headings. We found articles about Water, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors, Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs), Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and Vasopressin-2 (V2) receptor antagonist. The increase in the amount of water consumed and the use of ACE inhibitors or ARBs in early and strict control of blood pressure appear to be beneficial for patients with PKD. The use of mTOR did not show positive results for slowing the progression of PKD. The use of V2 receptor antagonist showed inhibitory effects on the growth and renal glomerular filtration rate.

Key words: 1. Kidney-diseases; 2. Polycystic Kidney, Autosomal Dominant; 3. Disease progression; 4. Therapeutics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicina. 23rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
2. Grantham JJ. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Ann Transplant.* 2009;14(4):86–90.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007 Apr 14;369(9569):1287–301.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia, Nutrologia AB de. Projeto Diretrizes Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Tratamento Projeto Diretrizes. 2011;1–24.
5. Torres VE, Meijer E, Bae KT, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang JJ, Czerwiec FS. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis.* Elsevier Inc.; 2011 May;57(5):692–9.
6. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water Prescription in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease : A Pilot Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6.
7. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Osada S, Koide H. Candesartan reduces urinary fatty acid-binding protein excretion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2005 Oct;330(4):161–5.
8. Serra AL, Kistler AD, Poster D, Strucker M, Wüthrich RP, Weishaupt D, Tschirch F. Clinical proof-of-concept trial to assess the therapeutic effect of sirolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: SUISSE ADPKD study. *BMC Nephrol.* 2007 Jan;8:13.
9. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, Lukose L, Edwards H, Garcia A, Ausavarat S, Ziegler SG, Piwnica-Worms K, Bryant J, Bernardini I, Fischer R, Huizing M, Guay-Woodford L, Gahl W a. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Mol Genet Metab.* Elsevier Inc.; 2010 Feb;99(2):160–73.
10. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, Tuchman M, Mohan P, Heller T, Gahl W a, Choyke PL, Gunay-Aygun M. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol.* 2009 Feb;39(2):100–11.
11. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Bukanov N. Polycystic kidney diseases: from molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Feb;65(4):605–19.
12. Romao E, Moyses, M N, Teixeira S, Muglia V, Vieira-Neto O, Dantas M. Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Apr;39(4):533–8.
13. Fary Ka E, Seck SM, Niang A, Cisse MM, Diouf B. Patterns of autosomal dominant polycystic kidney diseases in black Africans. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Jan;21(1):81–6.

14. Christophe JL, Strihou CVY De, Pirson Y, Group UCLC. IMephrology Dialysis Transplantation Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in 50 haemodialysed patients . A case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;1271–6.
15. Nunes A, Roisenberg I, Picolli E, Weber R, Satler F, Grasselli F. Adult polycystic kidney disease in patients on haemodialysis in the south of Brazil. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Nov 6;18(12):2685–6.
16. Choukroun G, Itakura V, Albouze G, Christophe J-L, Man N, Grunfeld JP, Jungers P. Factors Influencing Progression of Renal Failure in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(6).
17. Mitcheson H, Willians G, Castro J. Clinical Topics Clinical aspects of polycystic disease of the kidneys. *Br Med J*. 1977;(MAy):1196–9.
18. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise [Internet]. 2011. Available from: <http://www.sbn.org.br/pdf/censo2011>
19. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2009 Jul;76(2):149–68.
20. Steinman TI. Polycystic kidney disease: a 2011 update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Mar;21(2):189–94.
21. Grantham JJ. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2008;
22. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiologia Médica. 11th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
23. Gartner L, Hiatt J. Tratado de Histologia em Cores. 3rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 463–4.
24. Naves L a., Vilar L, Costa ACF, Domingues L, Casulari LA. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003 Aug;47(4):467–81.
25. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2499–507.
26. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;19(1):102–8.
27. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2012 Nov 3;121103123025000.
28. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wüthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):598–604.
29. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, Rentsch KM, Spanaus KS, Senn O, Kristanto P, Scheffel H, Weishaupt D, Wüthrich RP. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):820–9.

30. Serra AL, Kistler AD, Poster D, Krauer F, Senn O, Raina S, Pavik I, Rentsch K, Regeniter A, Weishaupt D, Wüthrich RP. Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov;24(11):3334–42.
31. Qian Q, Du H, King BF, Kumar S, Dean PG, Cosio FG, Torres VE. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;19(3):631–8.
32. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenti P, Fasolini G, Cafaro M, Ondei P, Rubis N, Diadei O, Gherardi G, Prandini S, Panozo A, Bravo RF, Carminati S, De Leon FR, Gaspari F, Cortinovis M, Motterlini N, Ene-Iordache B, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;21(6):1031–40.
33. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gscheidmeier H, Kramer S, Eckardt K-U. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):830–40.
34. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;5(4):693–7.
35. Lods N. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition but not Angiotensin II Receptor Blockade Regulates Matrix Metalloproteinase Activity in Patients with Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Nov 1;14(11):2861–72.
36. De Almeida EAF, Prata MM. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: observacional study in 207 patients with a mean follow-up of 107 months. *Rev Port Cardiol*. 2007;(April):1173–82.
37. Ulusoy S, Ozkan G, Orem C, Kaynar K, Koşucu P, Kiriş A. A comparison of the effects of ramipril and losartan on blood pressure control and left ventricle hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ren Fail*. 2010 Jan;32(8):913–7.
38. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1990;
39. Doulton TW, Saggari-Malik AK, He FJ, Carney C, Markandu ND, Sagnella G a, MacGregor G a. 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*. 2006 May;24(5):939–45.
40. Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW, Chapman AB, Torres VE, Bost J, Kaya D, Miskulin DC, Steinman TI, Braun W, Winklhofer FT, Hogan MC, Rahbari-Oskoui F, Kelleher C, Masoumi A, Glockner J, Halin NJ, Martin D, Remer E, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2508–15.
41. Schrier R. Cardiac and Renal Effects of Standard Versus Rigorous Blood Pressure Control in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: Results of a Seven-Year Prospective Randomized Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul 1;13(7):1733–9.

42. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Yamada S, Ueda Y, Koide H. Changes in urinary albumin excretion, inflammatory and oxidative stress markers in ADPKD patients with hypertension. *Am J Med Sci*. 2012 Jan;343(1):46–51.
43. Merta M, Tesar V, Zima T, Jirsa M, Rysavá R, Zabka J. Cytokine profile in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochem Mol Biol Int*. 1997;41(3):619–24.
44. Yamada S, Maruyama I. HMGB1, a novel inflammatory cytokine. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):36–42.
45. Wu LL, Chiou C-C, Chang P-Y, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta*. 2004 Jan;339(1-2):1–9.
46. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic Proteinuric Nephropathies: Outcomes and Response to Treatment in a Prospective Cohort of 352 Patients With Different Patterns of Renal Injury. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1155–65.
47. Van Dijk M a. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Nov 1;18(11):2314–20.
48. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):573–9.
49. Ecker T, Chapman a B, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson a M, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000 Mar;35(3):427–32.
50. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Diez J. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001 Oct;19(10):1871–6.
51. Cadnapaphornchai M a, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):820–9.