



**ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Curso de Medicina**

**JULIA BALBÉ ZIQUINATTI**

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO**

**RELATO DE CASO: DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA  
DOMINANTE**

**GRADUATION DEGREE FINAL WORK**

**AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: CASE REPORT**

Santa Maria, RS

2021

Julia Balbé Ziquinatti

RELATO DE CASO: DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Trabalho final de graduação (TFG)  
apresentado à coordenação e professores  
do Curso de Medicina da Universidade  
Franciscana de Santa Maria como  
requisito básico para conclusão de curso.

Orientador:

Prof. Dr. André Melchiades da Silva

Santa Maria, RS

2021

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	7
1.2 OBJETIVOS .....	7
1.2.1 Objetivo geral .....	7
1.2.1 Objetivos específicos .....	8
<b>2. DESCRIÇÃO DO CASO .....</b>	<b>8</b>
<b>3. DISCUSSÃO .....</b>	<b>12</b>
3.1 DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE .....	12
3.2 GENÉTICA DA DOENÇA E MECANISMOS DE CRESCIMENTO DO CISTO .....	13
3.3 MANIFESTAÇÕES RENAIS E EXTRARRENAIS .....	14
3.3.1 Doença renal crônica .....	15
3.4 DIAGNÓSTICO .....	16
3.5 MONITORAMENTO DA PROGRESSÃO .....	17
3.6 TRATAMENTO .....	17
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>20</b>

## RESUMO

A Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) é a enfermidade renal hereditária mais comum em seres humanos. É uma doença monogênica multissistêmica causada por mutações em um dos dois genes (PKD1 e PKD2) que codificam as policistinas 1 e 2, embora as mutações do gene PKD1 sejam mais prevalentes. Caracteriza-se por crescimento progressivo e desenvolvimento de múltiplos cistos renais bilaterais que destroem o parênquima funcional, além de manifestações extrarrenais como anormalidades hepáticas, pancreáticas, cerebrais e até acometimento de vasos arteriais. A evolução da doença, em geral, leva a complicações como hipertensão arterial, além de conduzir o indivíduo afetado ao estágio final da Doença Renal Crônica (DRC). Atualmente, ainda não existe tratamento que tenha demonstrado retardar a formação dos cistos e a progressão da doença, portanto, o manejo consiste em monitorização e manejo dos sintomas e das complicações, além de terapias de substituição renal quando necessário.

Neste relato de caso, descrevemos uma paciente com diagnóstico de DRPAD com acometimento hepático, relatando a progressão do quadro e o surgimento de complicações decorrentes da DRPAD, bem como seus manejos.

**Palavras-chave:** Doença renal policística autossômica dominante; PKD1; PKD2; cistos renais; manifestações extrarrenais; Doença renal crônica; Terapêutica.

## ABSTRACT

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease in humans. It is a multisystemic monogenic disease caused by mutations in one of the two genes (PKD1 and PKD2) that encode polycystins 1 and 2, although mutations in the PKD1 gene are more prevalent. It is characterized by progressive growth and development of multiple bilateral renal cysts that destroy the functional parenchyma, as well as extrarenal manifestations such as liver, pancreatic, brain abnormalities and even involvement of arterial blood vessels. The evolution of the disease, in general, leads to complications such as arterial hypertension, in addition to taking the individual to the final stage of chronic kidney disease (CKD). Currently, there's no treatment that has been shown to delay the formation of cysts and the progression of the disease, therefore, management consists of monitoring and managing symptoms and complications, in addition to renal replacement therapies when necessary.

In this case report, we describe a patient diagnosed with ADPKD and hepatic involvement, reporting the progression of the condition and the appearance of complications, as well as how they are handled.

**Keywords:** Autosomal dominant polycystic kidney disease; PKD1; PKD2; Renal cysts; Extrarenal manifestations; Chronic kidney disease; Therapeutic.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é uma desordem genética de caráter autossômico dominante, caracterizado por progressivo desenvolvimento e crescimento de cistos renais, que culminam em falência renal terminal na meia-idade (MILANI, V. et al. 2007). É um distúrbio relativamente comum que acomete, aproximadamente, um a cada mil nascidos vivos. A DRPAD é a terceira causa de estágio terminal da Doença Renal Crônica (DRC), representando entre 5 a 13,4% dos pacientes em hemodiálise na Europa e Estados Unidos. Em média, 78% das famílias com a doença possuem uma anormalidade no cromossomo 16, sendo o PKD1 o principal gene envolvido na mutação, enquanto o restante das famílias apresentam um defeito no gene PKD2 no cromossomo 4 (TORRES, VE; BENNETT, WM; 2020). Estima-se que cada filho de um pai afetado tem 50% de chance de apresentar o gene mutado (GRANTHAM, JJ, 2008). Os pacientes que apresentam mutação do gene PKD2 iniciam a diálise de forma mais tardia (em média, 74 anos) em relação à mutação do gene PKD1 (em média, 54 anos), o que significa que o fenótipo do PKD1 é mais grave e gera sintomas em idade mais precoce (ALVES, EF *et al.*; 2013). Esses genes são responsáveis pela codificação das proteínas policistinas, as quais se apresentam alteradas na DRPAD em decorrência das mutações genéticas e, portanto, são as principais envolvidas no processo da doença. (FIGUEIREDO, SR., 2013)

Estima-se que menos da metade dos casos serão diagnosticados durante a vida, pois a doença costuma ser clinicamente silenciosa. Os pacientes afetados apresentam múltiplos cistos renais com líquidos, os quais podem acumular sangue após algum tipo de trauma e desenvolver infecção bacteriana (GRANTHAM, JJ, 2008). A idade em que os indivíduos começam a apresentar manifestações clínicas é variável. Em qualquer idade, os pacientes com mutação no gene PKD1 geralmente têm rins maiores e com mais cistos. Os pacientes com DRPAD podem apresentar hipertensão, hematúria, proteinúria ou comprometimento da função renal. Além disso, alguns sintomas comumente associados são dor no flanco por hemorragia ou cálculo renal, ou infecção do trato urinário. Além disso, os pacientes podem apresentar sintomas secundários a cistos em outros órgãos, como no fígado, pâncreas, baço ou epidídimo (TORRES, VE; BENNETT, WM, 2020). Menos comumente, pode haver desenvolvimento de neoplasia maligna, embora a incidência de câncer renal não seja aumentada em comparação com a população geral (GRANTHAM, JJ, 2008). Os mecanismos

responsáveis pelas alterações da DRPAD ainda não são totalmente conhecidos em decorrência de sua alta complexidade morfofuncional.

O diagnóstico de DRPAD é realizado, principalmente, através de ultrassonografia abdominal, ressonância magnética e tomografia computadorizada (MALHEIROS, GO; 2012). Em geral, é mais comumente realizado no contexto de avaliação de rotina em paciente com história familiar positiva para a doença, investigação de hipertensão de início recente, achado incidental durante estudo de imagem ou durante avaliação de sintomas inespecíficos de DRPAD. (TORRES, VE; BENNETT, WM, 2020)

O manejo inicial para todos os pacientes inclui controle da pressão arterial, restrição de sódio na dieta e ingestão aumentada de líquidos (a menos que a taxa de filtração glomerular seja menor de 30mL/min ou o paciente apresente risco de hiponatremia). Em relação aos pacientes com alto risco de progressão, os quais são identificados através de critérios clínicos, podem ter benefícios com uso do medicamento Tolvaptan, um antagonista do receptor V2 da vasopressina. O manejo de pacientes que evoluem para doença renal em estágio terminal requer terapia de substituição renal, portanto são comumente tratados com hemodiálise ou submetidos a transplante renal (CHAPMAN, AB *et al*; 2020).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

O estudo de patologias como a DRPAD é de grande importância, considerando que esta patologia é responsável por uma parcela dos casos de estágio final de Doença Renal Crônica e, conseqüentemente, de comorbidades e terapias de substituição renal. Por isso, é fundamental que se conheça a doença, suas manifestações e complicações para existir a suspeita diagnóstica ao se deparar com o quadro, especialmente em pacientes com história familiar.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Estudar a Doença Renal Policística Dominante através de um relato de caso no que tange a sua evolução, complicações e manejo da doença.

### 1.2.1 Objetivos específicos

Relatar a evolução do caso de uma paciente com diagnóstico de DRPAD com cistos hepáticos em acompanhamento no serviço de Nefrologia. Revisar na literatura a definição, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e manejo e discutir o caso relacionando os achados.

## 2. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 42 anos, atendida em maio de 2019 em serviço de Nefrologia para acompanhamento de doença policística de rins e fígado, a qual possui o diagnóstico de Doença Renal Policística Autossômica Dominante há 6 anos. Apresenta histórico familiar da doença, o que demonstra seu caráter dominante, pois a mãe faleceu aos 55 anos e o irmão atualmente está em diálise em decorrência de complicações desta. Ao histórico patológico prévio, já apresentou episódio de infecção de cisto hepático e hematoma com episódios de sangramento do cisto renal. Ao exame físico, apresentava fígado palpável em rebordo costal e rins palpáveis em flancos. Os exames laboratoriais evidenciavam creatinina de 1,91mg/dl e níveis de eletrólitos dentro da normalidade. A taxa de filtração glomerular (TFG), calculada através do CKD-EPI, era de 32ml/min na ocasião.

Em atendimento quatro meses após, na consulta de acompanhamento, a paciente relatou cefaleia diária em região frontal associada a pico hipertensivo, além de distúrbios do sono e ansiedade. Ao exame físico, a pressão arterial era 120/80mmHg. Os novos exames laboratoriais mostraram aumento do valor da creatinina (2,18mg/dl) e taxa de filtração glomerular de 27ml/minuto (severamente diminuída). A tomografia computadorizada abdominal revelou fígado globoso, de contornos lobulados com várias imagens císticas no parênquima (Figura 1), além de rins de grandes dimensões, com cistos distribuídos no parênquima bilateralmente, alguns apresentando conteúdo hiperdenso e pequenas calcificações (Figura 2); demais sem alterações. A paciente foi orientada quanto a medidas protetivas, a exemplo de cessar uso de AINEs e menor ingestão de carne vermelha, sal e de alimentos ricos em potássio.

Em janeiro de 2020, em razão do aumento dos níveis pressóricos, a paciente iniciou terapia medicamentosa com Losartana 50mg de 12/12h, a qual foi prescrita por outro médico em consulta externa. Na avaliação do mês posterior, a paciente não relatava nenhuma queixa clínica, mas ao exame físico apresentava PA de 150/100mmHg e edema em membros



inferiores (+2/+4). Os exames laboratoriais mostravam aumento progressivo da creatinina (2,94mg/dl nesse momento) com TFG de 18,8ml/min (compatível com DRC IV), ureia de 92mg/dl (VR: 16-40mg/dl), PTH 245,8pg/ml (VR: 10-65pg/ml) e Cálcio 8,20mg/dl (VR: 8,5-10,2mg/dl). A cintilografia renal dinâmica com DTPA mostrava insuficiência renal bilateral. A avaliação médica diante desse quadro foi de que o início do uso de um Bloqueador do Receptor da Angiotensina II já com a função renal prejudicada, intensificou o declínio da função renal.

Em nova consulta de acompanhamento em julho de 2020, a paciente retorna em uso de Anlodipino 5mg 12/12h, Atenolol 25mg 12/12h, Hidralazina 25mg 3 vezes ao dia e Amitriptilina 25mg à noite. Em razão da hipótese de piora do declínio renal pelo uso da Losartana, a medicação para a hipertensão arterial foi substituída. Nessa ocasião, referiu dor latejante em membros inferiores e coluna, especialmente à noite, que melhorava com uso de analgésicos. Ao exame físico, ausência de edema e de novas alterações. Apresentou bom controle pressórico na monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Os exames laboratoriais atualizados mostravam Creatinina de 3,22mg/dl, Ureia 102, Cálcio 8,6 mg/dl, PTH 634,20pg/ml e proteinúria + e hematúria + no exame qualitativo de urina. Taxa de filtração glomerular de 16,8ml/minuto (DRC IV). Nessa ocasião, diante da importante progressão da insuficiência renal, iniciou-se o plano de realização da fístula arterio-venosa (FAV), orientando cuidados com o braço esquerdo para a sua realização. Além disso, foi prescrito Carbonato de Cálcio em razão da hiperfosfatemia e hipocalcemia, consequências do hiperparatireoidismo secundário.

No mês subsequente, a paciente retornou relatando melhora das dores no corpo. Ausência de alterações ao exame físico. Novos laboratoriais mostraram Ureia de 97, Creatinina de 3,47 (TFG 15,3ml/min), Cálcio de 8,5, PTH 312,4 (anterior 634,20) e vitamina D 12,9. Manteve controle razoável de pressão arterial conforme MRPA. Encaminhou-se, nesse momento, a paciente ao serviço de cirurgia vascular para confecção da FAV.

Após a confecção da FAV, a paciente permanece em acompanhamento ambulatorial. Em relação às queixas clínicas, apresenta edema em membros inferiores e ganho de peso (12kg desde o início do acompanhamento), além de distúrbios do sono, sinais e sintomas que são manejados conforme se apresentam. Apesar de a progressão do declínio da função renal (atualmente com TFG de 7,7ml/minuto), a paciente ainda não está em diálise, pois se mantém estável do ponto de vista clínico, ou seja, sem hipervolemia e sintomas urêmicos, além de bioquimicamente estar sem hipercalemia e/ou acidose metabólica.

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais e da taxa de filtração glomerular durante o acompanhamento

	set/19	fev/20	jul/20	ago/20	out/20	jan/21	mar/21	jun/21	set/21
<b>Hb (g/dl)</b>	15,3		14,5	13,9	12,3	11,9	11,7	11,1	10,6
<b>Ht (%)</b>	45,7		43,3	43,1	37,9	36,3	36,2	36	33,1
<b>Plaq (/mm<sup>3</sup>)</b>	190.000		159.000	185.000	159.000	159.000	207.000	225.000	251.000
<b>Ureia</b>		92	102	97	108	100	115	84	118
<b>Cr (mg/dL)</b>	2,18	2,94	3,22	3,47	3,65	4,49	5,21	4,35	6,07
<b>K (mEq/L)</b>	4,5	4,4	4,2	4,8	4,7	3,9	4,8	5,4	5,5
<b>Na (mEq/L)</b>									
<b>Ca (mg/dL)</b>		8,2	8,6	8,5		7,9		7,7	
<b>P (mg/dL)</b>		4,5	4,8	4,2		4,98		4,5	
<b>PTH</b>		245,8	634,2	312,4		564,6		883,2	
<b>CO2 venoso</b>					25,6	21,8	21,6	24,3	
<b>TFG</b>	27		16,8	15,3	14,4	11,2	9,3	11,5	7,7
<b>Proteinúria</b>			+/+4		+/+4	Normal			

Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 1 - TC abdominal evidenciando fígado globoso, com contorno lobulado e múltiplas imagens císticas no parênquima



Figura 2 - TC abdominal evidenciando rins de grandes dimensões, cistos distribuídos nos parênquimas de forma bilateral, alguns apresentando conteúdo hiperdenso e calcificações



### 3. DISCUSSÃO

#### 3.1 DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

As doenças renais policísticas (DRP) constituem um grupo de patologias graves que podem levar o indivíduo à falência renal. Entre elas, a forma autossômica dominante é a doença renal congênita mais frequente, apresentando uma prevalência entre 1:400 e 1:1000. Em decorrência do tamanho dos cistos, os quais causam aumento gradual dos rins e destruição do parênquima renal, muitos pacientes evoluem para o último estágio da Doença Renal Crônica (DRC) (MALHEIROS, GO; 2012).

Estima-se que, no mundo, cerca de 12,5 milhões de pessoas sofram de Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD), independente do gênero, idade ou etnia. Nos Estados Unidos, são mais de 600 mil pacientes, sendo considerada a quarta causa de falência renal, a qual leva 5% dos doentes à diálise e consequente transplante renal. Em um estudo realizado na cidade de Porto Alegre com uma população de 975 adultos em diálise, 75 deles apresentavam DRPAD como primeira causa de falência renal crônica, correspondendo a 7,6% dos pacientes. Ainda, na América do Norte e Europa, é responsável por até 9% de casos de doença renal em estágio terminal (MILANI, V et al.; 2007). No Brasil, a DRPAD representa 3% a 10,3% entre os pacientes em diálise (ALVES, EF *et al.*; 2015).

De acordo com ALVES, EF et al. (2013, p.19):

A DRPAD é uma doença monogênica multissistêmica que se caracteriza por crescimento e desenvolvimento progressivo de cistos renais bilaterais que destroem o parênquima, bem como por manifestações extrarrenais, a exemplo de cistos em outros órgãos, anormalidade valvular cardíaca, aneurismas cerebrais, hérnias abdominais, dores corporais, colecistopatia calculosa e doença diverticular.

A doença apresenta heterogeneidade genética, ou seja, apresentam características fenotípicas semelhantes, mas pode ser causada por mutações em mais de um gene distinto. Mutações em um dos dois genes, PKD1 ou PKD2, são responsáveis pela maioria dos casos de DRPAD, estando o PKD1 localizado no cromossomo 16 e o PKD2 no cromossomo 4. Além disso, o fenótipo da doença com mutação de PKD2 é menos severo e conduz à DRC terminal de forma mais tardia. (TORRES, VE; BENNETT, WM; 2020).

Os pacientes, em geral, mantêm a função renal normal durante longo período; porém, uma vez que o declínio da função renal inicia, a progressão para à falência renal ocorre dentro de uma década, como pode ser observa no caso descrito, no qual a paciente evoluiu para o último estágio da DRC em poucos anos. Essa progressão, em geral, ocorre entre a quarta e sexta década de vida e acomete metade dos pacientes. A sobrevida vem melhorando desde a

introdução das terapias substitutivas, como diálise e transplante renal (FIGUEIREDO, SR; 2013).

### 3. 2 GENÉTICA DA DOENÇA E MECANISMOS DE CRESCIMENTO DO CISTO

Os genes cujas mutações são responsáveis pela apresentação da DRPAD são o *Polycystic Kidney Disease* (PKD1 e PKD2) e, possivelmente um terceiro gene que ainda não foi identificado. Esses genes codificam as policistinas 1 e 2 (PC-1 e PC-2), respectivamente, as quais são proteínas que participam de processos celulares básicos como proliferação, diferenciação e transporte de moléculas. As policistinas regulam o desenvolvimento tubular e vascular nos rins e em outros órgãos, como no fígado, cérebro, coração e pâncreas, fazendo uma interação entre si a fim de aumentar o fluxo de cálcio através de um canal formado nas membranas plasmáticas pela policistinas 2 (GRANTHAM, JJ; 2008). Portanto, em razão dessa interação, a mutação de uma policistinas gera alteração da função da outra, gerando as manifestações clínicas da DRPAD. Estudos mostram que as mutações em PKD1 além de serem responsáveis pela maioria dos casos de DRPAD (85% dos casos), apresentam evolução mais rápida para a DRC estágio cinco, bem como se associam a rins maiores quando comparados aos pacientes com mutação em PKD2 (ALVES, EF et al.; 2015). Alguns pacientes não têm mutações em qualquer um dos dois genes supracitados.

O gene PKD1 se localiza no cromossomo 16p13.3, enquanto o PDK2 está localizado no cromossomo 4q21. Esses genes codificam as proteínas policistina-1 e policistina-2, respectivamente. As policistinas, proteínas integrais da membrana encontradas nas membranas plasmáticas e no cílio primário, localizam-se no epitélio tubular renal, nos ductos biliares hepáticos e pancreáticos e no coração e, portanto, todos esses locais são passíveis de formação de cistos na DRPAD (PEI, Y *et al.*; 2020). A policistina-1 é uma proteína transmembrana multifuncional, regulando a sinalização celular, a adesão celular e funções ciliares; a policistina-2 está envolvida na função de sinalização da PC-1, além de atuar como um canal de cálcio não específico com elevada permeabilidade. (FIGUEIREDO, SR; 2013). As proteínas policistinas interagem entre si, formando um complexo localizado nos cílios primários das células tubulares renais, cuja função é promover o papel da PC-1 em regular a PC-2, o que significa que a PC-1 influencia na intensificação ou não de entrada de cálcio através da PC-2. Esse complexo juncional, em decorrência das alterações pelos defeitos

genéticos nas policistinas, torna a adesão intercelular insuficiente e, portanto, desregulada. (ALVEZ, EF et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais os cistos característicos da DRPAD se formam ainda não são totalmente conhecidos, pois envolvem processos morfofuncionais complexos. Sabe-se, portanto, que as policistinas alteradas pelas mutações genéticas são as principais envolvidas no mecanismo de formação, pois provocam adesão desregulada entre as células, bem como sinalização anormal em várias funções. (FIGUEIREDO, SR., 2013) A formação cística pode ser resultante de diversos processos, como secreção anormal de fluidos, proliferação celular e apoptose. Inicialmente, os cistos formados se apresentam como dilatações nos túbulos intactos que estão em contato com o néfrons; nesse caso, o fluido que preenche o cisto é o próprio filtrado glomerular. Os cistos crescentes, por sua vez, perdem a conexão com os néfrons e a fonte de fluidos se tornam outras. Nesse cenário, o crescimento cístico resulta de secreção de fluido para os cistos e se associa com hiperplasia epitelial (PEI, Y *et al.*, 2020). Além disso, as alterações de concentrações de cálcio causadas pela PC-2, modificam as funções do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), o qual, na DRPAD, estimula a proliferação celular e secreção de fluidos para os cistos, contribuindo para seu aumento progressivo (FIGUEIREDO, SR., 2013).

O cisto, em resumo, caracteriza-se por uma neoplasia tubular renal benigna que se expande e aumenta a massa celular epitelial que circunda uma cavidade com líquido; essa expansão causa alterações na membrana basal tubular das células adjacentes. Os cistos maiores de 2mm se separam dos néfrons, uma vez que se tornam tumores autônomos em decorrência da proliferação celular e secreção de fluidos estimulados pelo AMPc (GRANTHAM, JJ; 2008). No caso clínico relatado, embora não se tenha conhecimento sobre qual gene tem a mutação responsável pela apresentação da doença, levando em consideração os dados epidemiológicos, a acelerada progressão do quadro clínico e dimensão dos cistos renais, pensa-se em mutação de PKD1.

### 3.3 MANIFESTAÇÕES RENAIIS E EXTRARRENAIS

Em geral, todos os indivíduos com as mutações dos genes PKD1 e PKD2, eventualmente, irão desenvolver cistos renais. Em decorrência do aumento contínuo dos cistos, o tamanho dos rins aumenta mais de cinco vezes em relação ao tamanho normal e o volume total é o preditor mais importante para o desenvolvimento de insuficiência renal (CHAPMAN, AB, *et*

*al.*, 2019). A faixa etária de início das manifestações clínicas é variável, mas geralmente ocorre entre a terceira e quarta década de vida e, conforme citado anteriormente, os pacientes com PKD1 têm início mais precoce da doença. As apresentações incluem: hipertensão, hematuria macroscópica (pode ocorrer após trauma abdominal) ou microscópica, proteinúria, comprometimento da função renal detectado por exames laboratoriais, dor em flancos por hemorragia renal, nefrolitíase, infecção do trato urinário e até mesmo infecção do cisto renal. (TORRES, VE, BENNET, WM; 2020). Além disso, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a manifestação mais comum da DRPAD, estando presente em até 70% dos casos, podendo surgir antes mesmo da detecção de declínio da função renal, fator que se relaciona com a progressão da doença e à morbimortalidade cardiovascular (FIGUEIREDO, SR; 2013). A insuficiência renal que necessita de terapia substitutiva ocorre em metade dos pacientes entre a quarta e sexta década de vida. No caso descrito, observa-se o surgimento da hipertensão arterial sistêmica concomitante ao declínio da função renal.

A DRPAD, além de ser caracterizada pelo crescimento cístico nos rins, apresenta cistos também em outros órgãos, principalmente no fígado e pâncreas, com uma estimativa de que os cistos hepáticos se desenvolvem em mais de 80% dos pacientes. As principais complicações extrarrenais da doença incluem: desenvolvimento de aneurismas cerebrais, cistos hepáticos e pancreáticos, doença valvular cardíaca, divertículos, hérnia inguinal e cistos da vesícula seminal. A presença de aneurisma cerebral ocorre em 8% dos pacientes, com risco maior em quem apresenta histórico familiar e, no caso clínico descrito, excluiu-se a presença de aneurisma através de angiotomografia realizada pela paciente. A maioria dessas alterações é consistente com o defeito genético da DRPAD, as quais ocorrem pela expressão e função alterada dos genes PKD nas células (BENNETT, WM., TORRES, VE.; 2020).

### 3.3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Doença Renal Crônica (DRC), consequência principal da DRPAD, caracteriza-se por alteração na estrutura renal, causando lesão e perda progressiva e irreversível da função dos rins por pelo menos três meses, apresentando-se de várias maneiras a depender da causa subjacente e sua gravidade. Os principais fatores de risco envolvidos para a doença renal são diabetes, hipertensão, doenças autoimunes, infecções sistêmicas, infecções do trato urinário, nefrolitíase, injúria renal aguda, histórico familiar de doença renal crônica e uso de anti-inflamatórios não esteroides. Atualmente, no Brasil, a DRC é um importante problema de

saúde pública, uma vez que a prevalência de pacientes dialíticos crônicos mais que dobrou nos últimos anos. (ROMÃO, JE, 2004 e DRAWZ, P; RAHMAN, M, 2015) A insuficiência renal é o estágio final da DRC, definida como uma função renal reduzida de forma severa e, em pacientes já em vigência de tratamento com diálise ou transplante, define-se a insuficiência renal em estágio terminal. Em geral, a DRC não apresenta sintomas em estágios iniciais e, com a progressão e evolução da doença, os sintomas se manifestam associados a complicações. (LEVEY, AS; INKER, LA, 2020) As principais complicações decorrentes da progressão da DRC englobam diversos processos patológicos como: anemia, alterações do metabolismo mineral, acidose metabólica e dislipidemia (BASTOS, MG; BREGMAN, R; KIRSZTAJN, GM, 2010). Essas alterações fazem parte do quadro clínico da doença quando a DRC está estabelecida e devem ser manejadas, a exemplo do que ocorreu com a paciente do caso clínico.

A função renal é avaliada pela filtração glomerular, a qual diminui progressivamente na DRC associada a perdas das funções regulatórias, excretórias e endócrinas renais. Taxas de filtração menores de 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> caracterizam o estágio mais avançado (estágio cinco) da perda funcional progressiva (LEVEY, AS; INKER, LA, 2020). O comprometimento do parênquima renal é confirmado por marcadores laboratoriais de lesão, especialmente pela proteinúria (albuminúria) persistente (BASTOS, MG; BREGMAN, R; KIRSZTAJN, GM, 2010). Os pacientes no estágio cinco da DRC devem ser preparados para o início da terapia renal substitutiva e, por isso, recomenda-se a avaliação para a realização da fístula arterio-venosa para diálise e orientações sobre transplante renal, como ocorreu no caso descrito.

### 3.4 DIAGNÓSTICO

A suspeita de DRPAD deve ser levantada em pacientes com as características clínicas da doença, especialmente naqueles com histórico familiar, caso em que o diagnóstico é estabelecido através de evidências radiológicas de cistos renais bilaterais com presença de líquidos (TORRES, VE; BENNET, WM; 2020 e GRANTHAM, JJ; 2008). O diagnóstico é realizado através de exames de imagem, como a Ultrassonografia (USG) renal, a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética Nuclear (RNM). O meio mais utilizado é a USG, o qual é altamente sensível para o diagnóstico de DRPAD em adultos, uma vez que detecta cistos a partir de 1cm de diâmetro. Os critérios diagnósticos variam conforme a idade do paciente e a presença de cistos em outros órgãos, principalmente fígado e pâncreas,



confirma o diagnóstico. Em relação aos testes genéticos, apresentam alto custo e baixa disponibilidade, ficando reservados para casos atípicos (FIGUEIREDO, SR; 2013). Em pacientes que não apresentam história familiar para a DRPAD, deve-se realizar diagnóstico diferencial com outras doenças císticas renais.

### 3.5 MONITORAMENTO DA PROGRESSÃO

O acompanhamento dos pacientes com diagnóstico de DRPAD, conforme evidenciado no relato de caso, consiste em monitoramento da pressão arterial, uma vez que o desenvolvimento de hipertensão significa progressão da doença, e em medições sequenciais da creatinina sérica. Quando os níveis de creatinina sérica começam a se elevar de forma rápida, significa que mais da metade do parênquima funcional renal foi afetado pela doença. Por isso, inicialmente, os valores podem estar dentro da normalidade, o que faz com que seja necessário utilizar outra forma de acompanhamento, a exemplo de exames de imagem para avaliar volume renal, fator que parece ser preditivo de progressão para insuficiência renal (GRANTHAM, JJ; 2008)

### 3.6 TRATAMENTO

Até o presente momento, não existem tratamentos específicos para a DRPAD que retardem a formação dos cistos ou a progressão da doença, então o manejo é realizado através do tratamento e controle das complicações, adaptadas aos sinais e sintomas apresentados (MALHEIROS, GO; 2012). Em relação ao manejo inicial de todos os pacientes, realiza-se controle de pressão arterial que, na ausência de contraindicações, é feito com Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Bloqueador do Receptor da Angiotensina (BRA). Em pacientes jovens e com taxa de filtração glomerular maior de 60mL/min, a redução da pressão arterial pode retardar a taxa de crescimento dos rins e, conseqüentemente, diminuir o declínio da TFG. O tratamento inicial da hipertensão arterial apresentada pela paciente do relato de caso foi com um medicamento da classe dos Bloqueadores de Receptores da Angiotensina (BRA) e, logo após, o declínio da TFG foi bastante importante. Por isso, hipotetizou-se que a piora poderia ter sido causada pela administração desse medicamento e o mesmo foi substituído, pois ela já apresentava uma TFG baixa e não se beneficiaria do efeito protetor renal que a classe apresenta.

Além disso, aconselha-se a todos os pacientes a realizarem restrição de sódio na dieta e aumento da ingestão de líquidos, exceto se a TFG for menor de 30mL/min ou o paciente esteja em risco de hiponatremia. A maior ingestão de água, além de diminuir o risco de nefrolitíase nos pacientes com DRPAD, também pode inibir o crescimento cístico através da supressão dos níveis plasmáticos de vasopressina (CHAPMAN, AB. *et al.*; 2020).

O manejo para pacientes identificados com alto risco de progressão para doença renal em estágio terminal inclui outras estratégias e, em primeiro lugar, deve-se identificar tais pacientes. A identificação pode ser feita com base em um sistema de critérios da Clínica Mayo, o qual apresenta cinco classes de prognóstico: 1A, 1B, 1C, 1D e 1E, sendo os últimos três definidos como alto risco de progressão. A classificação é baseada em dados demográficos como idade, altura e o volume renal total (VRT). O tratamento indicado para esses pacientes é com o medicamento “Tolvaptan”, um antagonista do receptor V2 da Vasopressina (V2R), o qual apresenta resultados benéficos comprovados para DRPAD. A supressão da produção, liberação ou ação do hormônio ADH gerou menor carga de cistos, preservação da função renal e sobrevida prolongada em estudos com modelos animais. E, por fim, pacientes que evoluem para a doença renal em estágio terminal e que não se mantêm estáveis pela doença, requerem terapia de substituição renal. Em geral, os pacientes são tratados com hemodiálise ou submetidos a transplante renal, os quais apresentam resultados semelhantes (CHAPMAN, AB. *et al.*; 2020).

#### 4. CONCLUSÃO

Deve haver alto índice de suspeita e exames de triagem em familiares de primeiro grau de pacientes com DRPAD, pois embora ainda não exista um tratamento que retarde a formação dos cistos e a progressão da doença, o reconhecimento e o manejo das comorbidades, especialmente o tratamento precoce da hipertensão arterial, resulta em melhor qualidade de vida e redução do risco cardiovascular.

O acompanhamento deve ser contínuo desde o momento do diagnóstico, com medidas seriadas da creatinina sérica, controle de pressão arterial e exames de imagem para avaliar o volume renal total e também a presença de complicações decorrentes da doença, como aneurisma cerebral e cistos em outros órgãos, especialmente no fígado.

O uso de anti-hipertensivos da classe dos IECA e BRA demonstra efeito renal protetor em alguns casos, mas a prescrição deve ser bem avaliada, uma vez que, se a TFG já estiver reduzida de forma importante, esses medicamentos podem piorar ou intensificar a progressão da insuficiência renal. Além disso, orientações gerais como dieta pobre em sal e potássio e cessar uso de anti-inflamatórios não esteroides auxiliam a proteger a função renal.

Os pacientes que começam a apresentar declínio rápido e progressivo da função renal através do acompanhamento laboratorial devem ser preparados para terapia de substituição renal. Informações sobre os tratamentos disponíveis devem ser disponibilizadas desde o início do acompanhamento, pois a chance de progressão para DRC terminal é alta. Ajuste de parâmetros metabólicos e clínicos de risco devem ser realizados durante todo manejo, bem como orientações de nefro-proteção e preservação do membro superior não dominante, para futura confecção de fístula arterio-venosa. No decorrer do tratamento clínico, deve-se vacinar o paciente com esquema completo para Hepatite B, uma vez que frequentará clínicas e/ou hospitais com potencial risco para tal, além de imunização contra Influenza e Pneumococo.

Por fim, é imprescindível a realização de investigação da DRPAD nos familiares dos pacientes diagnosticados, pois se trata de uma doença genética dominante e quanto mais precoce o acompanhamento, melhor será o manejo quanto à progressão da patologia.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ALVES, Everton F.; BORELLI, Sueli D.; TSUNETO, Luiza T. Autosomal dominant polycystic kidney disease: an update on epidemiological and molecular aspects. **Medicina (Ribeirao Preto Online)**, v. 48, n. 4, p. 380-385, 2015.
- 2) ALVES, Everton Fernando et al. Doença renal policística autossômica dominante em pacientes em hemodiálise no sul do Brasil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 36, n. 1, p. 18-25, 2014.
- 3) BENNET WM, TORRES VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Extrarenal manifestations. Uptodate.
- 4) CHAPMAN A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Treatment. Uptodate.
- 5) CHAPMAN A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Renal manifestations. Uptodate.
- 6) DRAWZ, Paul; RAHMAN, Mahboob. Chronic kidney disease. **Annals of internal medicine**, v. 162, n. 11, p. ITC1-ITC16, 2015.
- 7) FIGUEIREDO, Sabrina Rodrigues de. Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante.
- 8) GABOW, Patricia A. Autosomal dominant polycystic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 5, p. 332-342, 1993.
- 9) MALHEIROS, Gabriel de Oliveira Meira. Doença Renal Policística: uma revisão da literatura. 2013.
- 10) PEI Y, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Genetics of the disease and mechanisms of cyst growth. Uptodate.
- 11) ROMÃO JUNIOR, João Egidio. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Braz. J. Nephrol.*, v. 26, n.3 suppl. 1, p. 1-3, Sep. 2004.
- 12) TORRA, Roser. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. **Medicina Clinica**, v. 142, n. 2, p. 73-79, 2013.

- 13) TORRES VE, BENNET WM. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. Uptodate.
- 14) GRANTHAM, Jared J. "Autosomal dominant polycystic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v.359, n.14, p.1477-1485, 2008.