

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

Doença Renal Policística do Adulto em Pacientes
Atendidos nos Serviços de Hemodiálise de Porto Alegre

Ane C. F. Nunes

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas: Nefrologia,
como parte dos pré-requisitos
para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientador: Prof^o Dr. Elvino Barros
Co-orientador: Prof^o Dr. Israel Roisenberg

Porto Alegre
2002

AGRADECIMENTOS (profissionais)

Ao amigo e orientador **Profº Dr. Elvino Barros**, pela irrestrita liberdade de expressão, pela confiança incondicionalmente depositada em mim ao longo de todo trabalho, pela orientação, que muitas vezes foi além do âmbito profissional, por entender meus momentos de euforia, mostrando paciência e dedicação e, sobretudo, pelo exemplo.

Ao grande mestre e co-orientador **Profº Dr. Israel Roisenberg**, de quem tenho dificuldade em cortar o cordão e sempre me atendeu com muita paciência, clareza e dedicação. Outro grande exemplo que trago comigo.

À amiga e colega **Profª Dra. Eliane Bandinelli**, brilhante geneticista, que (mesmo sem saber) foi responsável pelas dúvidas mais pertinentes. Pelo exemplo profissional que me ensinou (desde a base) a buscar os resultados de uma forma rigorosamente científica, sempre respeitando os limites práticos, pessoais e cronológicos.

Ao pessoal da contra-regra **Edson Piccoli, Fabiola Sattler, Raimar Weber, Fabiane Grasselli e Fernanda Wainberg**, pelo apoio prático e metodológico e, acima de tudo, pela responsabilidade desempenhada, que foram fundamentais na execução desse trabalho e na estruturação do projeto que vamos seguir. Por mostrarem interesse e paciência. Pelo desprendimento e dedicação que, entre um plantão/aula e outro, foram fundamentais para a construção não só desse trabalho, mas do projeto como um todo.

Ao meu grande amigo **Dr. Mauro de Oliveira**, pela sugestão inicial de trocar sangue por urina, pela paixão contagiante - a Nefro - e pela incansável troca de idéias. Por me mostrar que a porção mais nobre do corpo, depois do DNA, é o RIM. Esse amigo sempre se mostrou um grande profissional em quem confio, admiro e imito, por vezes.

Aos colegas do **Laboratório de Hemostasia**, meu berço, com os quais sempre contei na hora de dúvidas e sugestões. Pelo alegre convívio, embora curto durante esse trabalho. Em especial ao **Marcelo Medeiros** e à **Ana Maria Pereira**, pelas trocas e principalmente pelas perspectivas.

Aos recentes colegas do **Laboratório de Pesquisas em Nefrologia**, pelo agradável convívio (mesmo que raro) e pela colaboração na construção desse que será um grande espaço para nossos projetos, em especial à **Esther Aquino Dias** e à **Mariane Lobato**.

Aos demais colegas do Programa de Pós-Graduação em Medicina-Nefrologia, pelas importantes trocas, especialmente **Sheila Thorfherm, Cássia Morsch, Rafael Cauduro, André Procknow, Alessandro Peres, Roberto Berdischevski e Alessandra Pizzatto**.

Aos **médicos**, devidamente identificados no artigo científico, por permitirem as coletas dos dados utilizados nesse estudo.

Às **enfermeiras e secretárias** dos Serviços de Hemodiálise de Porto Alegre, que sempre se mostraram prestativas e atenciosas.

Ao **Elmo Jurandi**, secretário do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, pelos esclarecimentos burocráticos, pela disponibilidade, simplificação e dedicação.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia**, pela viabilização desse estudo.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do programa de Financiamento 'a Pesquisa (FIPE/HCPA), pelo fomento e suporte técnico-científico.

A **todos os pacientes**, que com suas histórias, angústias e esperanças conseguiram entender as dimensões do projeto, apostaram e confiaram nele e, mais do que tudo, me ensinaram a valorizar, ainda mais, a Vida.

AGRADECIMENTOS (pessoais)

Aos meus pais, **Suzana e Bezerra**, pelo exemplo, pela dedicação, pela confiança, pelo amor, pela ajuda, enfim, por tudo... Eu amo vocês demais!

À minha irmã, **Aline (Nine)**, por me mostrar muitas vezes (embora nem tenha percebido) o quanto as mulheres dessa família são fortes e maravilhosas. Eu te amo Mana!

Ao meu irmão, **Anderson (Mano)**, por coisas que (mesmo sem saber) foram indispensáveis na minha construção e pela amizade (mesmo que à distância). Eu te amo muito Mano!

Aos meus sobrinhos, **Heitor e Kevin**, pelos sorrisos e pela alegria vital, que muitas vezes foram minhas fontes de inspiração. Eu amo muito vocês!

À minha melhor amiga, **Daniela Ripoll (Dani)**, pela presença sempre constante, pelo ombro sempre amigo, pelo ouvido sempre aberto, pela cabeça sempre atenta, enfim por conseguir ser indispensável a minha formação pessoal e profissional, uma vez que é a responsável pelas discussões mais produtivas em termos de genética, mídia, ensino e pesquisa. Ti amuuuu!

Aos eternos amigos **Eduardo Forneck (Duda), Kelly Rodrigues, Paula Menna Barreto, Alexandre Ducatti, Ingrid Strelow-Lima e Lavinia Schwantes**, pela alegre e irrestrita amizade, pelo companheirismo, pelas dicas e pelos horizontes que vão além da genética, da ecologia, da botânica, do cinema, da educação, enfim, além da Biologia.

Ao amigo **Michel Pedrotti**, pelas trocas que vão além da vida acadêmica e profissional, mas principalmente por "decorar" com muito bom gosto a vida.

Às amigas **Liliane Borges e Samara Ariele**, pela amizade, pelas dicas, pelos devaneios e por me mostrarem os valores que vão além da Medicina.

Aos demais amigos, **Claudemir Toniolo, Everton Tarasiuk, Jairo Sentinger e Luis Henrique Sacchi dos Santos** pelo apoio em todos os momentos de dúvida e pela ajuda na construção de diversos valores que vão além da vida profissional.

A minha amiga **Doralice Gomes**, por estar sempre disposta a decifrar as minhas neuras e angústias, mostrando sempre um caminho possível em meio a tanta desordem.

E por último, ao meu amor, **Ivan Trindade**, por tudo que tem me proporcionado, pelo exemplo pessoal e profissional (não só como jornalista, mas como pensador), pelo amor irrestrito, pela presença constante, pelo apoio inquestionável, pela alegria de viver, pelo carinho sem limites e pelos sinônimos oportunos na construção desse texto. Enfim, por todas as coisas que vão além das palavras, além dos discursos, além dos atos... por todas as coisas que a mente pensa, o coração sente e o corpo expressa... por viver sempre ao meu lado, me ajudando a viver e permitindo a recíproca... por ser o homem da minha vida, com quem quero sempre estar, a quem quero sempre dedicar amor... eu te amo na medida certa - muito !!!!

"Vivemos todos com a consciência concreta de não podermos dizer não para a ciência, a tecnologia e a medicina. Mesmo que quiséssemos, não podemos dizer não para o complexo biomédico que se apropria de nossos corpos, define nosso estado de saúde e nos posiciona em um gradiente de adaptação, que vai do temporariamente capacitado até o permanentemente incapacitado. Não podemos dizer não ao complexo de informação empresarial/governamental que se conecta a nossos números de previdência social, carteiras de motoristas, contas-correntes, cartões de crédito, cadastros de pessoas físicas, telefones, rádios, televisões, correio eletrônico e outros vetores tecnológicos de identidade. Não podemos dizer não à experiência da ciência, da tecnologia e da medicina, que atua coletivamente como centro disciplinador que polia outros significados e outras relações de poder na vida contemporânea.

Mas como podemos continuar compreendendo e dando conta dessas profundas e permanentes presenças em nossos corpos, nossas pessoas, nossas idéias de nós-próprios? Mais, ainda, como compreendermos nossa freqüente e intensa ânsia para dizer sim?"

Joseph Dumit

Cyborgs and Citadels. Anthropological Interventions in Emerging Science and Technologies
Santa Fe: School of American Research Press, 1997.

SUMÁRIO

Agradecimentos

<i>Resumo</i>	
1. INTRODUÇÃO	03
Doença Cística Adquirida	03
Doenças Císticas Hereditárias	05
Doença Renal Policística Autossômica Dominante (ADPKD)	08
Aspectos Fisiopatológicos	08
Aspectos Genéticos	12
Aspectos Bioquímicos e Moleculares	12
<i>PKD1</i>	13
<i>PKD2</i>	14
<i>PKD3</i>	14
Aspectos Gerais	15
2. OBJETIVOS	17
3. PACIENTES e MÉTODOS	18
Delineamento	18
Paciente em Hemodiálise	18
Amostra de Pacientes com Rins Policísticos	18
Avaliação Clínica	20
Considerações Éticas	20
Tratamento Estatístico	21
4. RESULTADOS	22
Características Gerais da Amostra	22
Marcadores Sorológicos	25
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÕES	37
6. BIBLIOGRAFIA	39
Livros e Artigos Científicos	39
Endereços Eletrônicos	48
7. ANEXOS	50
Cadastro de Paciente	50
Genealogia	51
Resolução da Comissão de Ética - HCPA	52
Termo de Consentimento	53

Resumo

A doença renal policística do adulto (autossômica dominante) é a nefropatia genética mais comum, atingindo aproximadamente 1 em cada 800 indivíduos da população em geral. Três proteínas têm sido associadas com a etiologia dessa doença: policistina-1, policistina-2 e policistina-3. As policistinas são codificadas por três genes independentes localizados em cromossomos distintos: *PKD1* (16p13.3), *PKD2* (4q21-23) e *PKD3* (10q24). Entre 5% e 10% dos pacientes que fazem tratamento dialítico tem rins policísticos. Nesse estudo avaliamos a prevalência de pacientes com diagnóstico de doença renal policística do adulto em 15 serviços de hemodiálise localizados na cidade de Porto Alegre. Nossa amostra foi constituída por 975 indivíduos, desses 74 (7,6%) pacientes tinham rins policísticos. A amostra é composta predominantemente de caucasóides (85,7%), sem diferença entre os dois grupos com relação a distribuição sexual. A idade do início do tratamento foi menor entre os homens ($p < 0,001$).

A hipertensão arterial sistêmica foi encontrada em 49,3% dos pacientes com diagnóstico de doença renal policística do adulto. Dados bioquímicos mostraram-se diferentes entre os dois grupos: a creatinina ($p < 0,0001$), o fósforo ($p < 0,004$) e o potássio ($p < 0,009$) são mais elevados nos pacientes com rins policísticos.

Considerando que a doença renal policística permanece pouco conhecida em nosso meio, novos dados epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e/ou moleculares, devem ser adicionados ao estudo visando uma melhor compreensão dessa doença.

1. INTRODUÇÃO

Diversas doenças renais isoladas ou sindrômicas podem se manifestar com a formação de cistos. A fisiopatologia da formação desses cistos, embora muito estudada, ainda não está completamente esclarecida. A tabela 1 mostra as principais doenças renais císticas e seus aspectos mais comuns.

Doenças Císticas Adquiridas

Relatos de pacientes submetidos a hemodiálise que desenvolveram cistos nas porções remanescentes do parênquima renal datam desde a década de 70 (). Desde então, diversos relatos de casos adicionais têm sido descritos na literatura (MANFRO e COSTA, 1988; MARQUES *et al.*, 1997; GABOW, 1998; GRANTHAM *et al.*, 2000).

A doença parece ter a mesma intensidade de manifestação entre os pacientes em hemodiálise e aqueles que são submetidos a diálise peritoneal. Contudo, observa-se também que o surgimento de cistos não ocorre somente em pacientes em diálise, sendo que já foram descritos casos semelhantes para pacientes nas mais diversas condições, inclusive em crianças (GRANTHAM, 1996).

O rim é um dos órgãos mais comuns de formação de cistos. Embora as lesões císticas dependam de condições histológicas similares (formações saculiformes macroscópicas ou microscópicas revestidas por epitélio), a quantidade, a localização e os aspectos clínicos são bastante diferenciados.

Alguns cistos renais são, na verdade, túbulos ectásicos ou ductos coletores que fazem continuação com néfron.

Muitos cistos são estruturas saculiformes ou fusiformes que lembram divertículos e estão localizados ao longo do néfron. Outros podem estabelecer comunicação com o glomérulo, túbulo, ducto coletor ou cálice ou, ainda, permanecerem como uma estrutura isolada (GABOW, 1998; FICK-BROSNAHAN, 2001). Podem, ainda, estar difusamente distribuídos ou apenas localizados em segmento do parênquima renal (GRANTHAM *et al.*, 2000; FICK-BROSNAHAN, 2001).

Os cistos renais também podem ser uni ou bilaterais e alguns parecem estar associados a formações displásicas (GRANTHAM *et al.*, 2000).

Diversas condições nefropatológicas podem apresentar o mesmo aspecto cístico. Por exemplo, na doença renal policística autossômica dominante, na esclerose tuberosa, na doença de Hippel-Lindau e na doença cística renal adquirida. Outro exemplo de similaridade é a observação de ductos coletores ectásicos em duas doenças com manifestações clínicas diferentes, a doença renal policística autossômica recessiva e o rim esponja medular (GABOW, 1998; HWANG *et al.*, 2000; FICK-BROSNAHAN, 2001).

As doenças renais geneticamente determinadas variam desde formas comuns até as raras. Algumas dependem da disfunção de um único gene autossômico, outras de genes ligados ao cromossomo X e outras, ainda, se manifestam com a presença de alterações cromossômicas. Para quase todas doenças genéticas renais que envolvem herança monogênica o gene específico já

foi descrito e seus aspectos moleculares estão sendo amplamente estudados (WATNICK *et al.* 1999; GRANTHAM *et al.*, 2000), assim como suas características clínicas (MILUTINOVIC *et al.* 1990; HWANG *et al.* 2000; DAVIS *et al.* 2001)

Tabela 1: *Doenças Císticas Renais na Criança e no Adulto*

Doença	Herança	Aspectos patológicos	Aspectos clínicos	Resultado típico
Doença policística renal do adulto	Autossômica Dominante	Grandes rins multicísticos, cistos hepáticos, aneurismas	Hematúria dor no flanco infecção do trato urinário cálculos renais hipertensão	Insuficiência renal crônica Iniciando-se na idade de 40-60 anos
Doença policística renal da infância	Autossômica Recessiva	Rins císticos, aumentados de tamanho ao nascimento	Fibrose hepática	Variável; Morte no período neonatal ou infância
Rim em esponja medular	nenhuma	Cistos medulares à urografia excretora	Hematúria Infecção do trato urinário Cálculos renais recidivantes	Benigna
Nefronoftíase juvenil familiar	Autossômica recessiva	Cistos corticomedulares Rins retraídos	Perda de sal Poliúria Retardo do crescimento Anemia	Insuficiência renal progressiva começando na infância
Doença cística medular do adulto	Autossômica recessiva	Cistos corticomedulares Rins retraídos	Perda de sal Poliúria	Insuficiência renal progressiva começando na idade adulta
Cistos simples	nenhuma	Cistos isolados ou múltiplos em rins de tamanho normal	Hematúria microscópica	Benigna
Doença cística renal adquirida	nenhuma	Degeneração cística na nefropatia de estágio final	Hemorragia Eritrocitose Neoplasia	Insuficiência renal terminal com ou sem necessidade de hemodiálise

Adaptado de GRANTHAM *et al.*, 2000

Doenças Císticas Hereditárias

A doença renal policística autossômica dominante e a doença renal policística autossômica recessiva são os principais exemplos de doenças renais

císticas monogênicas que causam um fenótipo policístico (KENNETH *et al.* 1998; GRANTHAM *et al.*, 2000).

A forma dominante é causada por mutações em genes específicos dos cromossomos 16 (*PKD1*), 4 (*PKD2*) e em um terceiro *locus* que provavelmente se localiza no cromossomo 10. *PKD1* e *PKD2* codificam proteínas que parecem fazer parte de um grupo de proteínas que, em conjunto, participam de processos celulares básicos como proliferação, diferenciação e transporte de moléculas. Diversas mutações (inserções, *missense* e *frameshift*) têm sido identificadas nesses genes que codificam as policistinas tipo 1 e 2, com aparente redução no potencial funcional de tais proteínas, causando o surgimento de diversos sintomas clínicos associados a doença renal policística (GABOW, 1990; GRANTHAM, 1996; TORRA *et al.* 1997)

A forma recessiva envolve mais segmentos dos túbulos no estágio inicial da doença, quando comparada a forma dominante, causando insuficiência renal de forma mais precoce. São necessários dois alelos mutantes em homozigose para que o fenótipo policístico seja expressado, como esperado para uma doença recessiva (GABOW, 1993).

A doença renal policística autossômica recessiva é uma doença rara que ocorre entre 6000 e 55000 nascimentos (KENNETH *et al.* 1998; GRANTHAM *et al.*, 2000). O caráter recessivo e a necessidade de dois alelos mutantes colaboram para que a doença tenha uma incidência baixa. Contudo, o quadro clínico dos pacientes, que apresentam a forma recessiva, é mais grave e pouco pacientes conseguem atingir a idade adulta. Essa forma de doença renal é bastante severa e em 75% dos casos resulta na morte do indivíduo algumas horas ou dias após o

nascimento. Dos casos remanescentes, entre 50% e 80% conseguem atingir a adolescência, considerando os que sobreviveram durante o período neonatal (GABOW, 1993; DAVIS *et al.* 2001).

Como nas demais doenças com padrão de herança recessivo, os pais não expressam o fenótipo, mas são portadores de um dos alelos mutantes que, em homozigose na prole expressam um fenótipo policístico. Contudo, devido a variabilidade de expressão gênica da doença os pais também podem apresentar um grau, mesmo que reduzido, de distúrbios renais (KENNETH *et al.* 1998; GRANTHAM *et al.*, 2000).

Recentemente QIN *et al.* (2001) investigaram relações evolutivas entre os genes responsáveis pela forma recessiva da doença renal policística e encontraram uma região de homologia entre o gene *Tg737*, associado a doença em camundongos mutantes e os genes *IFT88* do mutante *Chlamydomonas ift88* e um gene envolvido na regulação sensorial do movimento cílio-flagelar de *Caenorhabditis elegans*. O trabalho sugere que o desenvolvimento anormal ou a perda dos cílios nesses organismos pode ter relação com o desenvolvimento de algumas doenças como rins policísticos, uma vez que os genes dos complexos de peptídeos envolvidos apresentam também regiões conservadas igualmente encontradas nos genes para as policistinas dos vertebrados (proteínas envolvidas com a forma dominante da doença renal policística).

Uma característica comum observada em biópsias renais de pacientes com rins policísticos, tanto a forma recessiva quanto a dominante e em pacientes com outras patologias renais, é o aumento de apoptose (WOO, 1995; WILSON *et al.*, 1999; MURCIA *et al.*, 1999; MUNROE *et al.*, 2000). A apoptose foi observada nos

glomérulos e túbulos, císticos ou não, dos pacientes com rins policísticos. Identificou-se, também, nos túbulos de pacientes com nefropatia por IgA, diabetes melito, glomeruloesclerose, necrose tubular aguda e em pacientes com rejeição aguda ou crônica pós-transplante (WOO, 1995; WILSON *et al.* 1999). Observou-se, ainda, que o número de apoptose era maior conforme o surgimento de isquemia, uremia e outras condições patológicas, o que leva a crer que a apoptose é um marcador da progressão da insuficiência renal nesses pacientes (WOO, 1995).

Doença Renal Policística Autossômica Dominante

A doença renal policística do adulto - autossômica dominante - (*Autosomal dominant polycystic kidney disease – ADPKD*) é uma das doenças genéticas mais freqüentes e é uma importante causa de insuficiência renal, ocorrendo em aproximadamente 9% a 10% dos pacientes, na Europa e Estados Unidos, que necessitam de hemodiálise (GABOW, 1993; KENNETH *et al.* 1998),

Aspectos Fisiopatológicos

Várias hipóteses procuram explicar a etiologia da ADPKD. Uma sugere que distúrbios na membrana basal dos túbulos proporcionaria o surgimento de cistos. Essa idéia é fundamentada pela variabilidade e/ou anormalidade de alguns antígenos da membrana basal (KENNETH *et al.*, 1998)

A segunda hipótese aceita, formulada por GRANTHAM e colaboradores em 1997, sugere que a formação dos cistos ocorre devido a influência de uma hiperplasia epitelial. Essa hipótese, que também é aceita por outros

pesquisadores, se fundamenta na freqüência de hiperplasias e adenomas em pacientes com rins policísticos. (KENNETH *et al.*, 1998).

Uma terceira hipótese, anterior, postula que uma alteração em uma das proteínas transmembrana associada com a matriz tissular, possa estar envolvida no desenvolvimento de rins policísticos (GRANTHAM *et al.*, 2000).

Finalmente, outra hipótese sugere que a localização de Na-K-ATPase no epitélio cístico pode ter envolvimento na secreção de ânions orgânicos (TANNER, 1998) e na etiologia da ADPKD (SULLIVAN L. *et al.*, 1998). Essa hipótese foi avaliada, ainda, em estudos experimentais feitos em culturas de células epiteliais (WILSON *et al.*, 1999).

A Na,K-ATPase é uma proteína basolateral presente em todos os segmentos tubulares e que tem um papel importante na reabsorção de sódio. Há um crescente aumento da atividade desta proteína durante o desenvolvimento renal (SCHMIDT *et al.*, 1977; SCHLONDORFF *et al.*, 1978) associado a uma maior capacidade de transporte de sódio e água nos túbulos renais. Muitas linhas de evidência sugerem que a diferenciação do epitélio tubular renal continua mesmo após o nascimento (SCHMIDT *et al.*, 1977). Como conseqüência o rim neonatal regula os líquidos e eletrólitos de forma menos eficaz quando comparado com o rim adulto. Estruturalmente as células tubulares imaturas apresentam túbulos não totalmente desenvolvidos para o transporte através do epitélio (BARD, 1992; BOIM *et al.*, 1993). A superfície das membranas apical e basolateral são menores em relação ao volume celular quando comparado com as células adultas.

Diversos estudos têm sugerido a participação de algumas proteínas nos mecanismo da formação dos cistos e nos processos secundários da doença, o

que estaria relacionado com a progressão da insuficiência renal nesses pacientes. VAREESANGTHIP *et al.* (1998) sugerem que a perda de função de uma proteína tiol N-Etilmaleimida compromete as interações célula-célula, uma vez que essa proteína participa da regulação funcional do citoesqueleto. As interações entre o citoesqueleto e proteínas de membrana também são demonstradas através de uma proteína (Hax-1) associada a actina que se liga, também, à policistina-2 (GALLAGHER *et al.*, 2000).

A relação das policistinas com a matriz celular, diretamente ou via participação de outras proteínas têm sido apontada como o principal mecanismo responsável pelo desenvolvimento da doença (RANKIN *et al.*, 1999). O aumento na síntese e depósito intracelular de uma matriz rica em metaloproteinase, em um modelo animal, para a forma infantil da doença renal policística, sugere que essa alteração, na matriz extracelular, estaria relacionada ao acúmulo de colágeno nesses locais, o que estaria diretamente ligado a formação dos cistos e a fibrose intersticial que é observada em alguns pacientes (RANKIN *et al.*, 1999).

Em todas teorias a hiperplasia das células tubulares ocorre como principal componente no desenvolvimento dos cistos.

Diversas complicações clínicas e comorbidades são descritas nos pacientes com rins policísticos em diferentes etnias: hematuria, proteinúria, hipertensão, diverticulose, infecções urinárias, litíase renal e neoplasia (DALGAARD *et al.*, 1989; MILUTINOVIC *et al.*, 1990; SESSO *et al.*, 1994; HIGASHIHARA *et al.*, 1998; SHARP *et al.*, 1998; HJELLE *et al.*, 2000).

A hematuria microscópica ou macroscópica ocorre basicamente pela ruptura dos cistos no interior do rim. Além disso, a hematuria também pode ser

causada por cálculos renais, infecções nos cistos ou ocorrência de neoplasia. Em raros casos a hematúria, nos pacientes com rins policísticos, não está associada aos cistos (KENNETH *et al.*, 1998).

A hipertensão arterial está presente na maioria dos pacientes. Sua fisiopatologia inclui a hipótese dos cistos comprimirem o fluxo sanguíneo nos vasos intra-renais, o que estimularia o sistema renina-angiotensina, segundo GRANTHAM *et al.*, 2000.

MEDEIROS (1999) observou a frequência alélica de alguns polimorfismos de DNA relacionados ao sistema renina-angiotensina num grupo de 337 indivíduos da cidade de Porto Alegre, sendo 100 caucasóides e 105 negróides da população em geral e 102 caucasóides e 30 negróides hipertensos. Foi encontrada uma associação entre o polimorfismo M/T235 (do gene do angiotensinogênio) e a hipertensão essencial em negróides.

Um dos dados apontados pelo estudo de MEDEIROS (1999) é que a utilização de combinações alélicas dos diferentes polimorfismos (haplótipos) mostrou-se um método mais informativo do que a utilização isolada das análises de frequências alélicas.

O estudo desses polimorfismos de DNA poderá ilustrar ainda mais a progressão da própria doença hipertensiva e outras doenças cardiovasculares (SCHUSTER *et al.*, 1998; SMITHIES *et al.*, 2000; MUNROE *et al.*, 2000), assim como da insuficiência renal nos pacientes com ADPKD, uma vez que parecem desempenhar um papel importante na manutenção da função renal, inclusive em pacientes transplantados, principalmente quando os alelos associados ocorrem simultaneamente a outros fatores de risco (BROEKROELOFS *et al.*, 1998). A

própria doença renal policística parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes em pacientes transplantados (DUCLOUX *et al.*, 1999).

Aspectos Genéticos

ADPKD é uma doença hereditária com padrão de herança autossômico dominante, penetrância completa e variabilidade de expressão (GABOW, 1990).

A doença é clinicamente detectável primeiramente nos rins (100%), mas pode ocorrer também no fígado (57%), pâncreas (10%) e ter, ainda, alguns focos em tecidos epiteliais (GRANTHAM, 1997).

GRANTHAM (1997) também menciona que aneurismas nas artérias cerebrais podem ocorrer (5%), bem como anormalidades vasculares e/ou cardíacas (26%), sugerindo a ocorrência de mutações associadas com esses eventos.

Aspectos Bioquímicos e Moleculares

Como já vimos, três proteínas têm sido associadas como fatores etiológicos para a doença de rins policísticos: policistina-1, policistina-2 e uma terceira proteína, ainda pouco estudada denominada policistina-3 (MURCIA *et al.*, 1999).

Essas proteínas são codificadas por três genes independentes, localizados em diferentes cromossomos e diversas mutações nesses genes têm sido associadas ao desenvolvimento de rins policísticos, considerando a heterogeneidade tanto na expressão quanto no prognóstico dos pacientes (KIMBERLING *et al.*, 1988; BACHNER *et al.*, 1990; COTO *et al.*, 1995), o que

também se tenta explicar por recombinação entre essas regiões (ELLES *et al.*, 1990).

Tanto a policistina-1 quanto a policistina-2 parecem ser proteínas que participam ativamente no transporte de solutos e fluídos através das membranas (SULLIVAN L. *et al.*, 1998; TANNER, 1998).

A formação e a dinâmica dos cistos na evolução da doença renal consiste numa série de eventos que em sua maioria tem uma base molecular envolvida (QIAN *et al.*, 1996; COTTON *et al.*, 1998; MURCIA *et al.*, 1998; SULLIVAN D. *et al.*, 1998; ONG *et al.*, 1999a – 1999b;)

PKD1

O gene que codifica policistina-1 localiza-se no cromossomo 16 (16p13.3) e mutações nesse *locus* ocorrem em cerca de 85-90% dos casos de rins policísticos (GRANTHAM *et al.*, 2000)

O gene (*PKD1*) tem aproximadamente 54Kb e apresenta 46 exons, sendo que a proteína tem 4302 aminoácidos. A proteína apresenta, além das estruturas básicas, um domínio extracelular e uma seqüência rica em leucina [LRR- *leucine rich repeat*] (ADPKD Research Group – *web site*).

Diversos estudos mostraram que o gene *PKD1* está em desequilíbrio de ligação com o *locus* que codifica a alfa-globina no cromossomo 16p. Para estudar essa ligação foi usada uma extensa região polimórfica de aproximadamente 8Kb na porção 3'-terminal do gene alfa-globina (OMIM – *web site*). Existem, ainda, desequilíbrio de ligação entre *PKD1* e outro *locus* - D16S94 - (OMIM – *web site*)

QIAN *et al.* (1996) descreveram algumas variações intragênicas, do tipo microssatélites, no gene *PKD1* que estão associadas com a expansão monoclonal dos cistos a partir de uma única célula “progenitora”, esse *repeat* chamado de KG8 marca a região 3'-não traduzida do gene. Outro marcador utilizado foi o *locus* polimórfico entre os exons 45 e 46, que expressa três diferentes variações alélicas (A1-A3). Embora o estudo não tenha encontrado associação direta entre a ocorrência desses polimorfismos com a incidência de rins policísticos, eles podem ser usados como marcadores moleculares para auxiliar no acompanhamento da segregação dos cromossomos dentro de uma família, após ter-se fenotipado tal família para ADPKD tipo 1 (*PKD1*).

PKD2

O segundo gene (*PKD2*) está localizado no cromossomo 4 (4q21-23) e mutações nesse *locus* que estejam associadas com o desenvolvimento de rins policísticos ocorrem em 10-15% dos casos (KIMBERLING *et al.*, 1993; GRANTHAM, 1997).

O gene tem cerca de 68Kb e apresenta 15 exons, sendo que a proteína tem 968 aminoácidos. Além dos domínios básicos, ocorre um domínio com atividade de troca iônica para o cálcio (ADPKD Research Group – *web site*).

PKD3

O terceiro gene (*PKD3*) ainda não está totalmente descrito, sendo que, até o presente momento, não constam os valores da quantidade de nucleotídeos nem de exons.

Está localizado no cromossomo 10 (10q24) e codifica uma proteína de 805 aminoácidos que ainda não tem sua função totalmente esclarecida (ADPKD Research Group – *web site*).

A policistina 3 apresenta uma similaridade de 71% em relação a policistina 1 e mostra-se idêntica a policistina-2 em 50% de sua seqüência (CHEN *et al.*, 1999).

Aspectos Gerais

O cuidado do paciente com rins policístico é um processo que ainda está em amplo estudo e conseqüente discussão. Novas técnicas de terapia, com alterações dietéticas como a utilização de proteínas vegetais parecem modificar o quadro clínico desses pacientes, sendo que há uma influência exercida tanto pelo sexo quanto pelo nível de proteína ingerida em um modelo animal para a doença renal policística. Fêmeas com baixa ingestão de proteína de soja apresentam uma evolução melhor (AUKEMA *et al.*, 1999). Em outro estudo TANNER (1998) descreve que a adição de uma mistura de ácido cítrico e citrato de potássio na dieta de 13 ratos machos (Han:SPRD) com rins policísticos e a 16 filhotes normais reduziu a concentração plasmática de potássio, o que melhorou a função renal nesses ratos.

No entanto, as abordagens mais modernas de tratamento estão vinculadas à terapia gênica ou tratamentos farmacogenômicos, principalmente no que diz respeito ao tratamento das principais comorbidades associadas à doença renal policística, como anemia (OSADA *et al.*, 1999) e a hipertensão (ARANDA *et al.*, 2000).

Contudo, o tratamento mais adotado, ainda, é a terapia renal substitutiva para o pacientes com insuficiência renal avançada e/ou em fase terminal e a adoção de técnicas de aconselhamento genético em famílias afetadas. Entretanto, essas técnicas apresentam algumas limitações práticas, que são seguidamente encontradas não apenas nos estudos da doença renal policística, mas também em outras doenças monogênicas ou multifatoriais (JONES, 1998; GULCHER *et al.*, 2001). Além disso, há uma discussão bastante considerável com relação aos limites éticos envolvidos tanto nos estudos familiares quanto nos modelos experimentais (MARSICK *et al.*, 1998).

Na última década diversos estudos moleculares têm mostrado a variabilidade polimórfica dos diferentes genes envolvidos com a doença renal policística (PERAL *et al.*, 1996-1997; ROELFSEMA *et al.*, 1997; VERDHUISEN *et al.*, 1997; PEI *et al.*, 1998a – 1998b; BADENAS *et al.*, 1999; TORRA *et al.*, 1999). Contudo, ao revisarmos a literatura, encontramos poucos estudos mostrando a dinâmica populacional desses polimorfismos moleculares e de variantes genéticas, possivelmente associadas a eles (COTO *et al.*, 1995; WANG *et al.*, 1995; KIM *et al.*, 2000).

No Brasil não encontramos nenhum dado referente a estudo molecular da doença renal policística, nem tampouco qualquer dado que mostrasse o perfil epidemiológico dessa doença em nosso meio. Assim, este estudo, que inicialmente pretendia pesquisar as variantes moleculares da doença renal policística, investigou, nessa primeira etapa, a variabilidade epidemiológica dos rins policísticos nos pacientes em tratamento dialítico, determinando a prevalência dessa doença e de suas comorbidades.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo consistiram em:

- ① Avaliar a prevalência da doença renal policística do adulto nos pacientes atendidos pelos serviços de Hemodiálise localizados em Porto Alegre;
- ② Avaliar a ocorrência de comorbidades nos pacientes com rins policísticos e nos demais pacientes em tratamento dialítico;
- ③ Avaliar as diferenças entre os dois grupos em hemodiálise quanto aos dados epidemiológicos e bioquímicos.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

Trata-se de um estudo transversal multicêntrico controlado. Caracteriza-se, ainda, como um estudo de prevalência, tendo como ponto de corte transversal o período entre dezembro de 2000 e junho de 2001.

Foram considerados como numeradores todos os pacientes que apresentassem diagnóstico de Doença Renal Policística Autossômica Dominante em estágio terminal de doença renal crônica. Os denominadores foram estipulados como sendo os demais pacientes em hemodiálise.

Pacientes em Hemodiálise

Foram revistos os prontuários e amostrados todos indivíduos encontrados em tratamento dialítico em 15 (quinze) serviços de Hemodiálise de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, Brasil, segundo os registros da Secretaria Municipal de Saúde e Serviço Social.

Todos pacientes que não se enquadravam na amostra de pacientes, segundo os critérios de inclusão, eram considerados controles.

Amostra de Pacientes com Rins Policísticos

Foram revistos os prontuários e amostrados todos indivíduos encontrados nos serviços de hemodiálise que apresentaram achados compatíveis com o diagnóstico de rins policísticos, considerando o histórico familiar e os exames de imagem.

Os critérios de inclusão primários seguem aqueles descritos por GRANTHAN *et al.* (2000), onde pacientes com menos de 30 anos deveriam

apresentar pelo menos 2 cistos em um dos rins; pacientes com idade entre 30 e 59 anos deveriam apresentar pelo menos 2 cistos em cada um dos rins e pacientes com 60 anos ou mais deveriam apresentar pelo menos 4 cistos em cada um dos rins. Ainda segundo GRANTHAN *et al.* (2000), foi considerado com sendo cisto toda formação saculiforme revestida por epitélio e preenchida por líquido que ao exame de imagem apresentasse mais do que alguns milímetros de diâmetro. Para o diagnóstico anatômico foi considerado qualquer exame de imagem existente junto aos prontuários dos pacientes: ultrasonografia e/ou tomografia computadorizada (TC), desde que acompanhados de laudo médico. Segundo GRÜNFELD *et al.* (1999) a sensibilidade e a especificidade da ultrasonografia em pacientes com mais de 31 anos é de 100%, tanto para detecção de pacientes com ADPKD1 quanto ADPKD2.

Outro critério considerado foi a existência de hipertensão. Os valores pressóricos para adultos (acima de 18 anos) adotados nesse estudo seguem a classificação feita por SHEPS e colaboradores (1997), conforme mostra a tabela 3.1.

Tabela 3.1: critérios para classificação da hipertensão arterial

Categoria	Pressão Arterial (mmHg)	
	Sistólica	Diastólica
Ótima	<120	e <80
Normal	<130	e <85
Normal Alta	130-139	ou 85-89
Hipertensão - Estágio 1	140-159	ou 90-99
Hipertensão - Estágio 2	160-179	ou 100-109
Hipertensão - Estágio 3	≥180	ou ≥110

A existência de história familiar também foi considerada um critério de inclusão. Outros critérios secundários eram: história de hematúria, infecção de trato urinário de repetição e/ou hipertensão anterior(es) ao tratamento dialítico; diverticulose, cistos hepáticos, aneurisma e/ou litíase renal.

Tanto para amostra controle quanto para amostra de pacientes foram preenchidas fichas cadastrais, onde eram registrados os dados [ANEXO 1].

Para pacientes com rins policísticos era construído, ainda, um heredograma que sintetizava a história familiar, conforme o relato do paciente [ANEXO 2].

Avaliação Clínica

Os prontuários de todos pacientes foram revisados e foram coletados dados referentes aos exames feitos como procedimentos de rotina nos serviços, tendo como período de corte o mês de visita ao Serviço, sendo que exames trimestrais respeitavam o período entre dezembro de 2000 e junho de 2001.

Foram considerados todos dados clínicos e bioquímicos, bem como notas quanto a história familiar dos pacientes. Durante a coleta da amostra de sangue periférico, os dados de identificação, assim como evolução e história familiar dos pacientes foram confirmados junto a esses.

Considerações Éticas

O presente estudo foi avaliado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)- tendo sido aprovado em 28 de agosto de 2000, sob o número 00-194 [ANEXO 3].

Os indivíduos convidados a participar desse estudo tinham esclarecimento prévio quanto aos propósitos desse estudo e sua admissão no banco de amostras dependeu do consentimento individual [ANEXO 4].

Tratamento Estatístico

Os dados coletados junto aos prontuários foram adicionados a um banco de dados criado no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 8.1 (Microsoft™), onde foram executados os testes estatísticos selecionados para as comparações entre os grupos (controles *versus* pacientes).

As comparações das freqüências dos diagnósticos, bem como dos dados clínicos e bioquímicos foram realizadas utilizando o Teste do Qui-quadrado (χ^2), com Correção de Yates, quando necessário, para os dados qualitativos e Teste t, para os dados quantitativos.

As comparações foram, ainda, feitas pela análise da variância (ANOVA) para os fatores que respeitavam a distribuição normal ou pelo teste de Kruskal-Wallis, para variáveis não-paramétricas.

O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

4. RESULTADOS

Características Gerais dos Pacientes

Avaliamos 975 pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico em 15 centros de hemodiálise de Porto Alegre. Destes, 74 pacientes, correspondendo a 7,6% da amostra, apresentaram o diagnóstico de rins policísticos como a causa da insuficiência renal terminal. Foram amostrados 35 homens (53%) e 31 mulheres (47%) com mesmo diagnóstico ($p=0,44$). A idade média dos pacientes deste grupo foi de aproximadamente 54 ± 11 anos. A tabela 4.1 mostra as principais características da amostra.

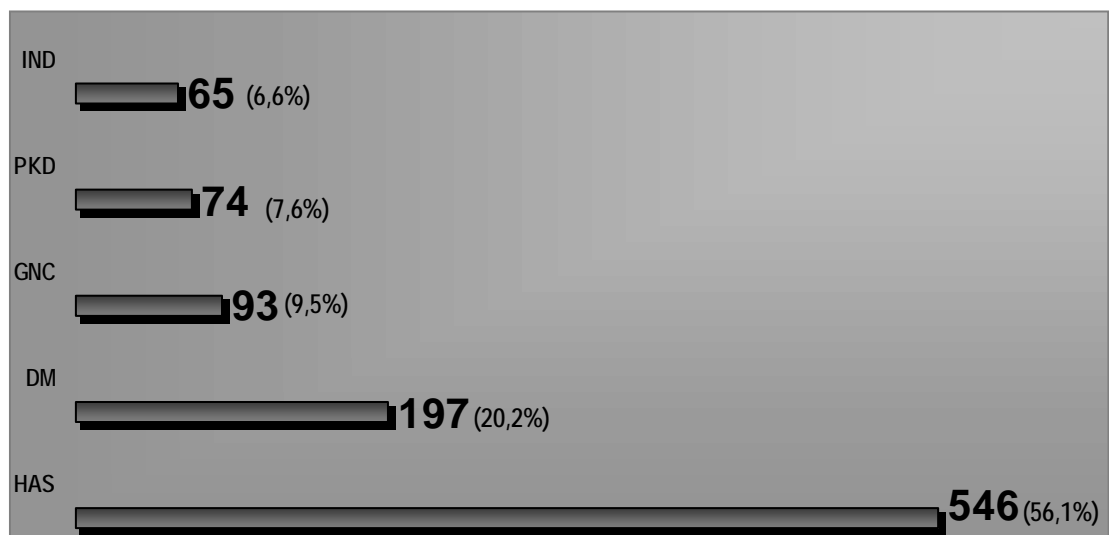
Na avaliação do período médio de permanência em diálise entre os pacientes com e sem rins policísticos foram encontrados dados muito similares. Os pacientes com rins policísticos permanecem em média 52 ± 42 meses em tratamento dialítico, enquanto os pacientes sem rins policísticos permanecem por 47 ± 44 meses em média em diálise ($p = 0,37$).

O grupo controle, constituído de 901 pacientes, sem o diagnóstico de rins policístico, tiveram como principais causas da insuficiência renal terminal: hipertensão arterial sistêmica, glomerulonefrite crônica e diabetes mellito [figura 4.1]. A idade média destes pacientes foi de aproximadamente 54 ± 16 anos, semelhante ao grupo de pacientes com rins policísticos [tabela 4.1].

Tabela 4.1: características gerais da amostra

Característica	Rins Policísticos (n=74)	Controle (n = 901)	p
Faixa Etária (em anos)			
Idade média	53,8±11,0 (IC95%: 50,9-56,8)	53,2±16,1 (IC95%: 52,0-54,4)	0,77
Sexo			
Masculino	35 (53,0%)	487 (57,8%)	0,44
Feminino	31 (47,0%)	355 (42,2%)	
Tipo Sangüíneo			
O	28 (62,2%)	262 (48,8%)	0,04
A	12 (26,7%)	209 (38,9%)	
B	2 (4,4%)	55 (10,2%)	
AB	3 (6,7%)	11 (2,0%)	
Etnia			
Caucasóide	24 (85,7%)	260 (74,3%)	0,44
Negróide	4 (14,3%)	89 (25,4%)	
Oriental	0	1 (0,3%)	

Gráfico 4.1: valores absolutos dos diagnósticos encontrados nos serviços de hemodiálise de Porto Alegre



Legenda dos diagnósticos encontrados: PKD: doença renal policística DM: diabetes mérito
IND: indeterminado GNC: glomerulopatia crônica HAS: hipertensão arterial

O sistema sangüíneo ABO não se distribui homoganeamente entre os dois grupos de indivíduos examinados. O grupo sangüíneo mais freqüente foi o grupo “O”, observado em 28 pacientes (62,2%), enquanto o mesmo grupo sangüíneo foi observado em 49% dos pacientes que fazem parte do grupo controle [tabela 4.1].

Em relação ao grupo étnico encontramos brancos na imensa maioria dos pacientes com rins policísticos (86%). Apenas 14 pacientes eram negros e nenhum de origem asiática [tabela 4.1].

Diversas patologias associadas podem ocorrer concomitantemente à doença renal policística [tabelas 4.2 e 4.3]. A presença de hipertensão foi a mais prevalente, observada em 49% dos pacientes com diagnóstico de doença renal policística [tabela 4.2]. A presença de diabetes mérito foi encontrada em apenas 3 pacientes concomitantemente com o diagnóstico de rins policísticos [tabela 4.2].

Tabela 4.2: *patologias que ocorrem concomitantemente a doença renal policística*

Distúrbio Associado	Rins Policísticos (n=67)	Controle* (n= 862)	P
Rins policísticos isolado	31 (46,3%)	0	
Hipertensão	33 (49,3%)	495 (57,4%)	0,101
Diabetes	3 (4,4%)	192 (23,8)	0,0001
Glomerulopatias	0	93 (10,8%)	0,004

Hematúria macroscópica é uma das manifestações da doença renal policística. No entanto, esse achado foi observado em apenas 4 (6%) pacientes com diagnóstico de rins policísticos e em 16 (1,9%) pacientes do grupo controle [tabela 4.3].

A litíase renal é freqüentemente encontrada em pacientes com a diagnóstico de rins policísticos. Nesse estudo, ela foi observada em 8 (11,9%)

pacientes com esse tipo de diagnóstico, valor bem acima dos encontrado para os pacientes do grupo controle onde apenas 2,7% dos pacientes apresentaram o diagnóstico de litíase renal ($p=0,03$) [tabela 4.3].

A presença de infecção urinária não foi diferente nos dois grupos de pacientes estudados [tabela 4.3].

A observação de cistos hepáticos, como seria de esperar, foi encontrado apenas nos pacientes com diagnóstico de rins policísticos [tabela 4.3].

Diagnóstico de aneurisma cerebral foi observado em apenas 1 paciente portador de rins policístico [tabela 4.3].

Tabela 4.3: Manifestações clínicas comuns em pacientes com rins policísticos.

Complicação Clínica	Rins Policísticos (n=67)	Controle (n= 862)	P
Macrohematúria	4 (6,0%)	16 (1,9%)	0,06
Litíase Renal	8 (11,9%)	23 (2,7%)	0,03
Divertículos colônicos	1 (1,5%)	1(0,1%)	0,90
Aneurisma cerebral	1 (1,5%)	4 (0,5%)	0,72
Cistos hepáticos	8 (11,9%)	0	0,03
ITU	5 (7,5%)	48 (5,6%)	0,95

Marcadores Sorológicos

Na avaliação laboratorial observamos que os valores médios de creatinina, fósforo e potássio foram maiores nos pacientes com diagnóstico de rins policísticos. Essa diferença pode se dever a uma maior massa muscular ou a diferentes hábitos dietéticos, não avaliados no presente estudo [tabela 4.4].

Outras variáveis como: cálcio, albumina globulinas, uréia pré e pós diálise foram semelhantes em ambos os grupos [tabela 4.4].

Chama a atenção os valores de hematócrito de $30\% \pm 7\%$ nos pacientes com rins policísticos e de $29\% \pm 6\%$ no grupo controle ($p=0,71$) e de hemoglobina

de 9,7 g/dL \pm 1,9 g/dL nos pacientes com rins policísticos e de 9,5 g/dL \pm 1,7 g/dL no grupo controle (p=0,44). Seria esperado valores maiores no grupo de pacientes com rins policísticos. No entanto, inúmeras variáveis podem estar contribuindo para esses achados. Avaliação do uso de ferro, eritropoetina e sangramentos não foram avaliados nesse estudo. Os valores médios dos resultados dos exames laboratoriais mais usados para o acompanhamento dos pacientes em tratamento dialíticos estão sumarizados e comparados entre os dois grupos estudados (rins policísticos e controle) na tabela 4.4.

Tabela 4.4: comparação entre os valores médios dos dados sorológicos nos pacientes em hemodiálise.

Marcador Sorológico	Rins Policísticos (n=47)	Controle (n= 585)	P
Creatinina Sérica - mg/dL	10,6 \pm 3,4	8,8 \pm 3,0	0,0001
Fósforo Sérico - mg/dL	5,8 \pm 11,7	5,1 \pm 1,6	0,004
Potássio Sérico - mg/dL	5,4 \pm 0,8	5,1 \pm 0,8	0,009
Cálcio Sérico - mg/dL	8,8 \pm 1,1	8,6 \pm 1,4	0,35
Albumina Sérica - mg/dL	3,8 \pm 0,9	3,6 \pm 0,5	0,12
Globulina Sérica - mg/dL	2,8 \pm 0,6	2,9 \pm 0,6	0,60
Hemoglobina - mg/dL	9,6 \pm 1,9	9,4 \pm 1,8	0,44
Hematócrito - %	29,5 \pm 6,8	29,2 \pm 5,5	0,71
Uréia Pré-diálise -mg/dL	148,8 \pm 39,5	144,9 \pm 39,8	0,51
Uréia Pós-diálise - mg/dL	52,1 \pm 18,9	49,6 \pm 21,7	0,45

5. DISCUSSÃO

As doenças renais geneticamente determinadas podem ocorrer por disfunção de um único gene, em genes ligados ao cromossomo X ou, ainda, como consequência de alterações cromossômicas.

A doença renal policística do adulto (*Autosomal dominant polycystic kidney disease* – ADPKD) é o principal exemplo de doença renal cística monogênica que causa um fenótipo policístico (KENNETH *et al.*, 1998; GRANTHAM *et al.*, 2000). Afeta uma pessoa a cada 800-1000 indivíduos da população em geral e está presente em uma dentre 3000 internações hospitalares (GABOW, 1990; GRANTHAM, 1997; KENNETH *et al.*, 1998).

É uma importante causa de insuficiência renal, aproximadamente 50% dos indivíduos afetados irão desenvolver insuficiência renal crônica terminal ao longo de suas vidas (GABOW, 1998; GRANTHAM *et al.*, 2000; FICK-BROSNAHAN, 2001). No presente trabalho, avaliamos a prevalência de pacientes com rins policísticos e insuficiência renal terminal em tratamento dialítico nos diversos centros de hemodiálise de Porto Alegre. Observamos que 7,6% dessa população apresentou, como causa da insuficiência renal crônica terminal, o diagnóstico de rins policísticos.

Dados semelhantes têm sido publicados em outros países como nos Estados Unidos da América (EUA), onde 8-10% dos pacientes em hemodiálise apresentam esse mesmo diagnóstico (GABOW, 1993).

Da mesma forma, em estudos europeus a prevalência dessa patologia fica em torno de 10% (DALGAARD *et al.*, 1989). Como a nossa população, em grande parte, tem origem européia podemos admitir que os nossos dados estão compatíveis com aqueles observados em outras populações caucasóides.

É Interessante observar a ocorrência de uma menor prevalência na Ásia onde somente 2,5% a 3,2% de pacientes em tratamento dialítico possuem o diagnóstico de rins policísticos (HIGASHIRA *et al.*, 1998).

No Brasil, dados epidemiológicos a respeito de doença renal policística só foram descritos, até o presente momento, no Estado de São Paulo (SESSO *et al.*, 1994). Nesse estudo, foi observada uma prevalência de 3% dos pacientes em hemodiálise com esse diagnóstico. Os dados do Estado de São Paulo estão bem abaixo dos encontrados no nosso estudo e também em relação aos dados em americanos e europeus. Isso pode se dever à baixa notificação ou pela diferente composição étnica daquele município em relação ao nosso.

A doença renal policística do adulto (ADPKD) é observada em todos os grupos étnicos (BRENNER, 2000). Com relação a essa característica, nossa amostra é composta de caucasóides (85,7%) e negróides (14,3%), sendo que não foram encontrados indivíduos ameríndios nem orientais dentre os pacientes com ADPKD. Essa composição étnica é equivalente aquela da população em geral de Porto Alegre, constituída na sua maioria de caucasóides. Esse achado também pode justificar a similaridade com os estudos europeus e norte-americanos.

Essa patologia atinge igualmente ambos os sexos (HIGASHIRA *et al.*, 1998). Na nossa amostra temos um número maior de homens (53%) com rins policísticos do que mulheres (47%). Essa diferença, embora não significativa,

poderia, em parte, ser explicada por um maior número de pacientes masculinos em programa de hemodiálise. Também não foi encontrada diferença entre os sexos no trabalho de MILUTINOVIC *et al.* (1990) que observaram, em uma amostra de 140 indivíduos norte-americanos, selecionados a partir de um banco de dados de famílias com rins policísticos, 64 (46%) pacientes homens com idade entre 15 e 56 anos e 76 (54%) mulheres dentro da mesma faixa etária.

A idade de aparecimento da insuficiência renal terminal costuma ser a partir da terceira década. Nossos pacientes em tratamento dialítico apresentaram como média de idade 54 anos (variando de 4 à 89 anos). Dados semelhantes têm sido relatados no Japão, onde em uma amostra de 3699 pacientes em terapia dialítica, no ano de 1994, 1976 pacientes eram homens com idade média de 52 ± 11 anos e 1723 eram mulheres com idade média de 54 ± 10 (HIGASHIRA *et al.*, 1998). Nesse estudo, a idade média do início do tratamento dialítico foi significativamente menor nos homens comparando com a idade das mulheres, sugerindo que a prevalência de doenças que comprometem a função renal é maior nos homens, tornando-os assim, mais predispostos ao tratamento dialítico.

Hematúria, microscópica ou macroscópica, é um achado freqüente em pacientes com diagnóstico de rins policístico. Ela ocorre basicamente pela ruptura dos cistos no interior dos rins. Encontramos, em nosso estudo, hematúria macroscópica em 4 (6%) dos pacientes e em 16 (1,9%) do grupo controle. Portanto, a hematúria macroscópica foi mais freqüente nos pacientes com rins policísticos do que naqueles do grupo controle, embora o valor calculado tangencie a margem de significância ($p=0,06$). Provavelmente esse número pequeno reflita a pouca importância de se avaliar hematúria em pacientes com

insuficiência renal terminal que estejam em programa de hemodiálise. A presença de hematúria macroscópica no grupo controle, embora menor, pode dever-se, em parte, a anticoagulação durante o procedimento dialítico. Não avaliamos hematúria microscópica nesses pacientes pela dificuldade, muitas vezes, de se obter amostras de urina. Hematúria microscópica tem sido encontrada nos pacientes com diagnóstico de rins policísticos em mais de 50% das amostras estudadas (GABOW, 1993).

A hipertensão arterial se desenvolve em mais de 50% dos pacientes com rins policísticos em algum momento de sua doença (BRENNER, 2000). Frequentemente antecede o desenvolvimento de insuficiência renal, podendo, na verdade, ser um fator agravante para progressão da doença renal (CHAPMAN *et al.*, 1997a – 1997b; CERASOLA *et al.*, 1998; KENNEFICK *et al.*, 1999; VALERO *et al.*, 1999). No nosso trabalho, observamos uma prevalência aproximada de 49% de hipertensos nos pacientes com rins policísticos e 62% no grupo controle. Esses dados estão abaixo de outros trabalhos que têm encontrado uma prevalência de hipertensão maior, chegando a atingir até 80% em algumas populações (MILUTINOVIC *et al.*, 1990; GABOW, 1993).

O mecanismo fisiopatológico da hipertensão, nesses pacientes, tem sido motivo de muitos trabalhos. O sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel importante na patogenia dessa hipertensão, sendo que algumas variantes moleculares dos genes do SRA são associadas com a progressão da insuficiência renal nesses pacientes, assim como em outras nefropatias, principalmente em indivíduos caucasóides (HUNLEY *et al.*, 1996; KUNZ *et al.*, 1998; GRZESZCZAK *et al.*, 1998; NAGY *et al.*, 1999; VAN DIJK *et al.*, 1999; TAAL *et al.*, 2000; CHAVES

et al., 2001). Uma hipótese estudada é a possível compressão dos cistos, nos vasos renais, diminuindo o fluxo sanguíneo o que aumentaria a produção e liberação de renina. Dados a favor dessa hipótese podem ser observados através de trabalhos que demonstram uma um excelente controle da hipertensão, desses pacientes, com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina I para angiotensina II (GABOW, 1998).

Litíase renal também é um achado freqüente nessa população. Nos pacientes com rins policísticos a incidência de cálculos renais é maior do que a população geral, sendo estimada em 20% (GRANTHAM *et al.*, 2000). Nesses pacientes as calcificações podem se desenvolver tanto no sistema coletores (nefrolitíase) quanto no parênquima renal (nefrocalcinose). Na nossa amostra de pacientes com ADPKD encontramos formação de cálculos renais em 8 (11,9%) pacientes, Esse valor é significativamente maior do que no grupo controle, onde cálculos renais foram encontrados em apenas 2,7% dos pacientes ($p = 0,03$).

Os cálculos renais nessa população são compostos, na maioria dos casos, por oxalato de cálcio e ácido úrico. Defeitos de acidificação renal com alto pH urinário podem favorecer a precipitação de cristais de fosfato de cálcio. É comum, também, nesses pacientes, a presença de hipocitratúria, consistindo um importante fator na precipitação de cristais de ácido úrico e oxalato de cálcio.

A freqüência de aneurisma oscila entre 0% e 41% nos pacientes com rins policísticos (GRANTHAM *et al.*, 2000). O distúrbio vascular mais grave nesses pacientes é o desenvolvimento de aneurisma cerebral que usualmente ocorre em menos de 5% dos pacientes (SCHIEVINK *et al.*, 1997). Aneurismas em outras

regiões também são descritos como nos vasos coronários e na aorta (HADIMERI *et al.*, 1998).

Observamos a presença de aneurisma cerebral em apenas 1 (1,5%) e em 4 (0,5%) do grupo controle. Nos últimos anos, alguns estudos têm relacionado o surgimento e/ou desenvolvimento de aneurisma ou outras complicações vasculares, nos pacientes com rins policísticos, com sítios de expressão das policistinas (ONG *et al.*, 1999b). A policistina-1 é encontrada com maior frequência em epitélios, mas também pode ser observada em células endócrinas (pâncreas, paratireóide, hipófise, adrenal e nos testículos), em células do miocárdio, em miócitos das válvulas cardíacas, em artérias cerebrais e células de músculos esqueléticos (PETERS *et al.*, 1999). A expressão de policistina-1 em tecidos vasculares, especialmente em artérias e em músculo liso, tem sido diretamente associada ao surgimento de algumas complicações vasculares (GRIFFIN *et al.*, 1996).

A policistina-2, que parece estar ligada à policistina-1 pela porção carboxi-terminal, tem expressão celular igualmente variada, podendo ser observada em células epiteliais, no pâncreas, no fígado, em testículos, ovários, no cérebro, na placenta, no intestino, músculo liso, músculo esquelético e em neurônios (ONG *et al.*, 1999b). Contudo, algumas diferenças na expressão tanto celular como extracelular e durante o desenvolvimento, sugerem que essas proteínas também possam ter funções independentes que ainda não foram totalmente descritas (FOGGENSTEINER *et al.*, 2000). Outra explicação poderia estar relacionada com outras proteínas que tenham alguma influência na cistogênese.

A participação de algumas dessas proteínas no mecanismo da formação dos cistos e nos processos secundários estaria relacionada com a progressão da insuficiência renal nesses pacientes. VAREESANGTHIP *et al.* (1998) sugerem que a perda de função de uma proteína tiol N-Etilmaleimida na membrana dos eritrócitos dos pacientes com ADPKD está diretamente relacionada a perda de seletividade da membrana, assim como compromete as interações célula-célula, uma vez que essa proteína participa da regulação funcional do citoesqueleto. As interações entre o citoesqueleto e proteínas de membrana também é demonstrada através de uma proteína (Hax-1) associada a actina que também se liga a uma das proteínas relacionadas a etiologia da ADPKD -policitina-2- (GALLAGHER *et al.*, 2000).

O desenvolvimento de cistos hepáticos nos pacientes com rins policísticos é raro em pacientes jovens, mas comum naqueles com mais de 50 anos. O diagnóstico, em geral, é feito por exame ecográfico ou tomográfico. As mulheres apresentam mais cistos hepáticos do que os homens e freqüentemente os cistos aumentam em número e tamanho após a gestação (GRANTHAM *et al.*, 2000; FICK-BROSNAHAN, 2001). Podem também ocorrer cistos no pâncreas e no baço, mas são menos freqüentes (GABOW, 1993). Observamos cistos hepáticos em 11,9% dos pacientes com rins policísticos diferente do grupo controle onde não foram encontrados pacientes com cistos hepáticos ($p=0,03$). Considerando a idade média de 54 anos desses pacientes esperaríamos a presença de um número maior de pacientes com cistos hepáticos. É possível que o tamanho pequeno da amostra associado ao fato dos exames de imagem terem sido feitos com a preocupação maior de diagnóstico de cistos renais e não hepáticos possa, em

parte, explicar essa baixa prevalência. Mais estudos serão necessários para se avaliar especificamente a presença de cistos no fígado e em outras regiões do aparelho digestivo.

A presença de divertículos colônicos foi observada em apenas um paciente do grupo com ADPKD e também em um paciente do grupo controle. Cerca de 20% dos pacientes com rins policísticos têm divertículos colônicos (OMIM – *web site*). A idéia inicial de que os divertículos colônicos surgiam unicamente a partir da pressão mecânica exercida na parede intestinal está sendo ampliada com as descobertas dos mecanismos responsáveis por alterações moleculares nos tecidos conectivos, semelhantes aquelas encontradas nos cistos e aneurismas. ISHIKAWA *et al.* (1996) relataram dilatação dos ductos biliares em 40% dos pacientes com rins policísticos. Outros autores, como DANACI *et al.* (1998) têm descrito a presença de cistos nas vesículas seminais (60%) e próstata (11%).

Uma característica comum dos pacientes em tratamento dialítico é a maior suscetibilidade à doenças infecciosas. As infecções do trato urinário, tanto de bexiga, interstício ou do conteúdo do próprio cisto, são comuns nos pacientes com rins policísticos (GABOW, 1993). No entanto, observamos infecção do trato urinário em apenas 7,5% dos pacientes com rins policísticos e em 5,6% no grupo controle ($p=0,95$).

Anemia pode não ser observada em muitos pacientes com rins policísticos, mesmo quando a insuficiência renal severa se desenvolve. A contagem de eritrócitos e o hematócrito nesses pacientes pode ser normal ou aumentado possivelmente por uma elevação de produção de eritropoetina por células dos cistos renais. No entanto, no nosso estudo observamos que a taxa de

hemoglobina dos pacientes com rins policísticos ($9,6 \pm 1,9$ mg/dL; IC95%: 9,1-10,2) é apenas discretamente maior do que aquela observada no grupo controle ($9,4 \pm 1,8$ mg/dL; IC95%: 9,3-9,6) e essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,44$). O hematócrito também revela valores discretamente aumentados nos pacientes com rins policísticos ($29,5 \pm 6,8\%$; IC95%: 27,5-31,5), embora sem diferença estatística quando comparados ao grupo controle ($29,2 \pm 5,5\%$; IC95%: 28,7-29,6), ($p=0,71$). A explicação para esse achado pode ser o fato de todos os pacientes estarem em hemodiálise e não foi pesquisado o uso de eritropoetina. Mais estudos devem ser realizados procurando-se avaliar as reservas de ferro, níveis de eritropoetina e uso desse hormônio nessa população de pacientes.

Observamos valores significativamente maiores de creatinina, potássio e fósforo nos pacientes com rins policísticos em relação aos valores observados no grupo controle. Essa diferença pode ser explicada por alterações nos hábitos alimentares dos pacientes, superfície corporal ou massa muscular, variáveis não investigadas nessa etapa do estudo.

A avaliação da história familiar, o grau nutricional, parâmetros sociais e as comorbidades mais comuns e, principalmente, os marcadores moleculares são relevantes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença e indicarão quais as melhores formas de acompanhamento do pacientes renal policístico.

Assim, o acréscimo de dados obtidos por estudo adicionais, como o uso de polimorfismos de DNA para o aconselhamento genético, além de estudos feitos nas proteínas relacionadas a esses polimorfismo permitirá uma melhor compreensão da ADPKD. Além disso, a investigação ao nível molecular dos

pacientes com rins policísticos e seus familiares que não participem de sessões dialíticas, assim como a distribuição populacional desses marcadores moleculares em nossa população seria muito importante para o entendimento dessa patologia. Outro aspecto relevante é a ampliação de nossa amostra assim como da abordagem ao âmbito do Estado, uma vez que nossa população apresenta um perfil populacional caucasóide, devido a nossa colonização predominantemente européia, seria interessante descrever novas mutações ou determinantes que fossem peculiares ao nosso meio.

Dados epidemiológicos nos Estados Unidos da América revelam que aproximadamente 600.000 pessoas apresentam o diagnóstico de rins policísticos, havendo uma incidência de 6000 casos por ano (GABOW, 1990; GRANTHAM, 1996). Dados epidemiológicos semelhantes não são disponíveis no Brasil. No entanto, estima-se que a população com insuficiência renal terminal em tratamento hemodialítico seja aproximadamente de 20.000 pacientes. Considerando uma prevalência de 7 a 10% nessa população teríamos, aproximadamente, entre 1400 a 2000 pacientes com diagnóstico de doença renal policística do adulto com maior prevalência de hipertensão, litíase e cistos hepáticos.

Mais estudos para avaliar esses pacientes e seus familiares devem ser desenvolvidos no sentido de corrigir várias comorbidades, retardando, assim, a progressão da doença renal e reduzindo a necessidade de tratamento substitutivo da função renal através de diálise ou transplante renal.

6. CONCLUSÕES

① O diagnóstico de doença renal policística do adulto foi encontrado em um parcela significativa dos pacientes (7,6%) que faziam tratamento dialítico no período entre dezembro de 2000 e junho de 2001 em Porto Alegre;

② A doença renal policística do adulto foi observada igualmente entre os sexos, sendo que 53% dos pacientes eram homens e 47% mulheres;

③ A hipertensão arterial sistêmica foi a principal comorbidade observada nos pacientes com rins policísticos, afetando aproximadamente 50% dos pacientes;

④ Outras comorbidades também observadas em maior frequência nos pacientes com rins policístico foram a infecção urinária (7,5%) e a litíase renal (11,9%).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LIVROS e ARTIGOS

- ARANDA, P.; REYES, A.; ARANDA, F.; DIEGUEA, J.; LOPEZ-NOVALES E.; Pharmacogenomic Treatment of Hypertensive Patients with Polycystic Kidney Disease According to Genotypes of Renin Angiotensin System. **American Journal of Hypertension** 13 (4): 75A, **2000**.
- AUKEMA, H.; HOUSINI, I.; RAWLING, J. Dietary Soy Protein Effects on Inherited Polycystic Kidney Disease are Influenced by Gender and Protein Level. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 300-308, **1999**.
- BACHNER, L.; VINET, M.; LACAVE, R.; BABRON, M.; RONDEAU, E.; SRAER, J.; CHEVET, D.; KAPLAN, J. Linkage Study of a large Family with Autosomal Dominant polycystic Kidney Disease with Reduced Expression. **Human Genetic** 85: 221-227, **1990**.
- BADENAS, C.; TORRA, R.; SAN MILLÁN, J.L.; MILÀ, M.; ESTIVILL, X.; DARNEL, A. Mutational Analysis within the 3' Region of the PKD1 Gene. **Kidney International** 55: 1225-1233, **1999**.
- BROEKROELOFS, J.; STEGEMAN, C.; NAVIS, G.; TEGZESS, A.; ZEEUW, D.; JONG, P. Risk Factors for Long-Term renal Survival after Renal Transplantation: A Role for Angiotensin-Converting Enzyme (Insertion/Deletion) Polymorphism? **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 2075-2081, **1998**.
- CERASOLA, G.; VECCHI, M.; MULÈ, G.; COTTONE, S.; MANGANO, M.; ANDRONICO, G.; CONTORNO, A.; PARRINO, I.; RENDA, F.; PAVONE, G. Sympathetic Activity and Blood Pressure Pattern in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Hypertensives. **American Journal of Nephrology** 18: 391-398, **1998**.
- CHAPMAN, A.; GABOW, P. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Kidney International** 52 (suppl.61): S71-S73, **1997a**.
- CHAPMAN, A.; JOHNSON, A.; RAINGUET, S.; HOSSACK, K.; GABOW, P.; SCHRIER, R. Left Ventricular Hypertrophy in autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 8: 1292-1297, **1997b**.

- CHAVES, F.; PACUAL, J.; ROVIRA, E.; ARMENGOD, REDON, J. Angiotensin II AT1 Receptor Gene Polymorphism and Microalbuminuria in Essential Hypertension. **American Journal of Hypertension** 14: 364-370, **2001**.
- CHEN, X.; VASSILEV, P.; BASORA, N.; PENG, J.; NOMURA, H.; SEGAL, Y.; BROWN, E.; REEDERS, S.; HEDIGER, M.; ZHOU, J. Polycystin-L is a Calcium-Regulated Cation Channel Permeable to Calcium Ions. **Nature** 401: 383-389, **1999**.
- COTO, E.; CASTRO, S.; AGUADO, S.; ALVAREZ, J.; ARIAS, M.; MENÉNDEZ, M.; LÓPEZ-LARREA, C. DNA Microsatellite Analysis of Families with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Types 1 and 2: Evaluation of Clinical Heterogeneity Between Both Forms of the Disease. **Journal of Medical Genetics** 32: 442-445, **1995**.
- COTTON, C.; AVNER, E. PKD and CF: An Interesting Family Provides Insight Into the Molecular Pathophysiology of Polycystic Kidney Disease. **American Journal of Kidney Diseases** 32 (6): 1081-1083, **1998**.
- DALGAARD, O. Z.; SØREN, N. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the 1980's. **Clinical Genetics** 36: 320-325, **1989**.
- DANACI, M.; AKPOLAT, T.; BASTEMIR, M.; SARIKAYA, S.; AKAN, H.; SELÇUK, M.; CENGİZ, K. The Prevalence of Seminal Vesicle Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Nephrology, Dialysis and Transplantation** 13: 2825-2828, **1998**.
- DAVIS, I., DELL, K., SWEENEY, W. AVNER, E. Can Progression of Autosomal Dominant or Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Be Prevented? **Seminars in Nephrology** 21 (5): 430-440, **2001**.
- DUCLOUX, D.; MOTTE, G.; VAUTRIN, P.; BRESSON-VAUTRIN, C.; REBIBOU, J.; CHALOPIN, J. Polycystic Kidney Disease as a Risk Factor for Post-Transplant Diabetes Mellitus. **Nephrology, Dialysis and Transplantation** 14: 1244-1246, **1999**.
- ELLES, R.; READ, A.; HODGKINSON, K.; WATTERS, A.; HARRIS, R. Recombination or Heterogeneity: is There a Second Locus for Adult Polycystic Kidney Disease? **Journal of Medical Genetics** 27: 413-417, **1990**.

- FICK-BROSNAHAN, G. Polycystic and acquired Cystic Kidney Disease. *In: GREENBERG, A. Primer on Kidney Disease. 2nd edition, Academy Press, Toronto, 2001.*
- FOGGENSTEINER, L.; BEVAN, ^a; THOMAS, R.; COLEMAN, N.; BOULTER, C.; BRADLEY, J.; IBRAGHIMOV-BESKROVNAYA, O.; KLINGER, K.; SANDFORD, R. Cellular and Subcellular Distribution of polycystin-2, the Protein Product of the *PKD2* Gene. **Journal of the American Society of Nephrology** 11: 814-827, **2000.**
- GABOW, P. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease – More Than a Renal Disease. **American Journal of Kidney Diseases** 16(5): 403-413, **1990.**
- GABOW, P. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **The New England Journal of Medicine** 329 (5): 332-342, **1993.**
- GABOW, P. Polycystic and Acquired Cystic Diseases. *In: GREENBERG, A. Primer on Kidney Disease. 2nd edition, Academy Press, Toronto, 1998.*
- GALLAGHER, A.; CEDZICH, A.; GRETZ, N.; SOMLO, S.; WITZGALL, R. The Polycystic Kidney Disease Protein PKD2 Interacts with Hax-1, a Protein Associated with the Actin Cytoskeleton. **PNAS** 97(8): 4017-4022, **2000.**
- GRANTHAM, J.; NAIR, V.; WINKLHOFER, F. Cystic Disease of the Kidney. *In: BRENNER, B. The Kidney. W.B. Saunders Company, 6th edition, vol. 2, Philadelphia, 2000.*
- GRANTHAM, J. Mechanisms of Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Kidney International** 52(63): S93-S97, **1997.**
- GRANTHAM, J. The Etiology, Pathogenesis and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Recent Advances. **American Journal of Kidney Diseases** 28(6): 788-803, **1996.**
- GRIFFIN, M.; TORRES, V.; GRANDE, J.; KUMAR, R. vascular Expression of Polycystin. **Journal of the American Society of Nephrology** 8: 616-626, **1997.**
- GRÜNFELD, J.; CHAUVEAU, D.; JOLY, D.; FONCK, C.; OUALIM, Z. Polycystic Kidney Disease: “30 ans après”. **Journal of Nephrology** 12 (suppl 2): S42-S46, **1999.**

- GRZESZCZAK, W.; ZYCHMA, M.; LACKA, B.; ZUKOWSKA-SZCZECZOWSKA, E. angiotensin I-Converting Enzyme Gene polymorphisms: Relationship to Nephropathy in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 1664-1669, **1998**.
- GULCHER, J.; KONG, A.; STEFANSSON, K. The Role of Linkage Studies for Common Diseases. **Current Opinion in Genetics & Development** 11: 264-267, **2001**.
- HADIMERI, H.; LAMM, C.; NYBERG, G. Coronary Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 837-841, **1998**.
- HIGASHIRA, E.; NUTAHARA, K.; KOJIMA, M.; TAMAKOSHI, A.; YOSHIYUKI, O.; SAKAI, H.; KUROKAWA, K. Prevalence and Renal Prognosis of Diagnosed Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Japan. **Nephron** 80: 421-427, **1998**.
- HJELLE, J.; MILLER-HJELLE, M.; POXTON, I.; KAJANDER, O.; CIFTCIOGLU, N.; JONES, M.; CAUGHEY, R.; BROWN, R.; MILLIKIN, P.; DARRAS, F. Endotoxin and Nanobacteria in Polycystic Kidney Disease. **Kidney International** 57: 2360-2374, **2000**.
- HUNLEY, T.; JULIAN, B.; PHILLIPS, J.; SUMMAR, M.; YOSHIDA, H.; HORN, R.; BROWN, N.; FOGO, A.; ICHIKAWA, I.; KON, V. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism: Potential Silencer Motif and Impact on Progression in IgA Nephropathy. **Kidney International** 49: 571-577, **1996**.
- HWANG, Y.; AHN, C.; HWANG, D.; EO, H.; LEE, E.; CHAE, H.; KIM, Y.; HAN, J.; KIM, S.; LEE, J.; KIM, S.H.; LEE, J.G. Clinical Characteristics of End-Stage Renal Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Koreans. **Journal of American Society of Nephrology** 11 (suppl): 392 A, **2000**.
- JONES, H. The Relative Power of Linkage and Association Studies for the Detection of Genes Involved in Hypertension. **Kidney International** 53: 1446-1448, **1998**.
- KENNEFICK, T.; AL-NIMRI, M.; OYAMA, T.; THOMPSON, M.; KELLY, F.; CHAPMAN, J.; ANDERSON, S. Hypertension and Renal Injury in Experimental Polycystic Kidney Disease. **Kidney International** 56: 2181-2190, **1999**.
- KENNETH, I.; GLASSBERG, M. Renal Dysplasia and Cystic Disease of the Kidney. In: Campbell's Urology, vol. 2, 7th edition; **W.B. Saunders Company**, **1998**.

- KIM, U. JIN, D., AHN, C., SHIN, J., LEE, K., KIM, S., CHAE, J., HWANG, D., LEE, J., NAMKOONG, Y., LEE, C. Novel Mutations of the *PKD1* Gene in Korean Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Mutation Research Genomics** 432: 39-45, **2000**.
- KIMBERLING, W.; FAIN, P.; KENYON, J.; GOLDGAR, D.; SUJANSKY, E.; GABOW, P. Linkage Heterogeneity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **The New England Journal of Medicine** 319(14): 913-918, **1988**.
- KUNZ, R.; BORK, J.; FRITSCHKE, L.; RINGEL, J.; SHARMA, A. Association Between the Angiotensin-Converting Enzyme-Insertion/Deletion Polymorphism and Diabetic Nephropathy: A Methodologic Appraisal and Systematic Review. **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 1653-1663, **1998**.
- MANFRO, R.; COSTA, C. Doença Renal Cística Adquirida da Uremia. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 10(4): 141-147, **1988**.
- MARQUES, V.; ABDUL, A.; CANZIANI, M.E.; CARVALHO, A.; AJZEN, S.; SILVA, A.; DRAIBE, S. Doença Renal Cística Adquirida em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Tratamento Conservador e em Hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 19(2): 156-161, **1997**.
- MEDEIROS, M.A.N. Variantes Genéticas do Sistema Renina-Angiotensina e a Hipertensão Essencial Humana no Rio Grande do Sul. **Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular – UFRGS. 1999**
- MILUTINOVIC, J.; FIALKOW, P.; AGODOA, L.; PHILLIPS, L.; RUDD, T.; SUTHERLAND, S. Clinical Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Patients Older Than 50 Years. **American Journal of Kidney Diseases** 15(3): 237-243, **1990**.
- MUNROE, P.; CAULFIELD, M.; Genetics of Hypertension. **Current Opinion in Genetics & Development** 10: 325-329, **2000**.
- MURCIA, N.; SWEENEY, W.; AVNER, E. New Insights Into the Molecular Pathophysiology of Polycystic Kidney Disease. **Kidney International** 55: 1187-1197, **1999a**.
- MURCIA, N.; WOYCHIK, R.; AVNER, E. The Molecular Biology of Polycystic Kidney Disease. **Pediatric Nephrology** 12: 721-726, **1998b**.

- NAGY, Z.; BUSJAHN, A.; BÄHRING, S.; FAULHABER, H.; GOHLKE, H.; KNOBLAUCH, H.; ROSENTHAL, M.; MÜLLER-MYHSOK, B.; SCHUESTER, H.; LUFT, F. Quantitative Trait loci for Blood Pressure Exist Near the IGF-1, the Liddle Syndrome, the Angiotensin II-Receptor Gene and the Renin Loci in Man. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 1709-1716, **1999**.
- ONG, A. Cyst Formation in ADPKD: New Insights from Natural and Targeted Mutants. **Nephrology, Dialysis and Transplantation** 14: 544-546, **1999a**.
- ONG, A.C.M.; WARD, C.J.; BUTLER, R.J.; BIDDOLPH, S.; BOWKER, C.; TORRA, R.; PEI, Y.; HARRIS, P. Coordinate expression of the Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Proteins, Polycystin-2 and Polycystin-1, in Normal and Cystic Tissue. **American Journal of Pathology** 154 (6): 1721-1729, **1999b**.
- OSADA, S.; EBIHARA, I.; SETOGUCHI, Y.; TAKAHASHI, H.; TOMINO, Y.; KOHDE, H. Gene Therapy for Renal Anemia in Mice with Polycystic Kidney Using an Adenovirus Vector Encoding the Human Erythropoietin Gene. **Kidney International** 55: 1234-1240, **1999**.
- PEI, Y.; HE, N.; WANG, K.; KASENDA, M.; PATERSON, A. D.; CHAN, G.; LIANG, Y.; ROSCOE, J.; SOMLO, S.; GEORGE-HYSLOP, P. A Spectrum of Mutations in the Polycystic Kidney Disease-2 (PKD2) Gene from Eight Canadian Kindreds. **Journal of American Society of Nephrology** 9: 1853-1860, **1998a**.
- PEI, Y.; WANG, K.; KASENDA, M.; PATERSON, A.; LIANG, Y.; HUANG, E.; LIAN, J.; ROGOVEA, E.; SOMLO, S.; GEORGE-HYSLOP, P. A Novel Frameshift Mutation Induced by an Adenosine Insertion in the Polycystic Kidney Disease 2 *PKD2) Gene. **Kidney International** 53:1127-1132, **1998b**.
- PERAL, B.; GAMBLE, V.; STRONG, C.; ONG, A.C.M.; SLOANE-STANLEY, J.; ZERRE, K.; WINERALS, C.G.; HARRIS, P.C. Identification of Mutations in the Duplicated Region of the Polycystic Kidney Disease 1 Gene (PKD1) by a Novel Approach. **American Journal of Human Genetics** 60:1399-1410, **1997**.
- PERAL, B.; MILLÁN, J.L.S.; ONG, A.C.M.; GAMBLE, V.; WARD, C.; STRONG, C.; HARRIS, P. Screening the 3' Region of the Polycystic Kidney Disease 1 (PKD1) Gene Reveals Six Novel Mutations. **American Journal of Human Genetics** 58:86-96, **1996**.
- PETERS, D.; WAL, A.; SPRUIT, L.; SARIS, J.; BREUNING, M.; BRUIJN, J.; HEER, E. Cellular Localization and Tissue Distribution of Polycystin-1. **Journal of Pathology** 188: 439-446, **1999**.

- QIAN, F.; WATNICK, T.; ONUCHIC, L.; GERMINO, G. The Molecular Basis of Focal Cyst Formation in Human Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Type I. **Cell** 87: 979-987, **1996**.
- QIN, H.; ROSENBAUM, J.; BARR, M.; An Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Gene Homolog is Involved in Intraflagellar Transport in *C. elegans* Ciliated Sensory Neurons. **Current Biology** 11: 457-461, **2001**.
- RANKIN, C.; ITOH, Y.; TIAN, C.; ZIEMER, D.; CALVET, J.; GATTONE, V. Matrix Metalloproteinase-2 in a Murine Model of Infantile-Type Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 210-217, **1999**.
- ROELFSEMA, J.H.; SPRUIT, L.; SARIS, J.J.; CHANG, P.; PIRSON, Y.; van OMMEN, G.B.; PETERS, D.J.M.; BREUNING, M.H. Mutation Detection in the Repeated Part of the PKD1 Gene. **American Journal of Genetics** 61 1044-1052, **1997**.
- SCHIEVINK, W.; TORRES, V.; WIEBERS, D.; HUSTON, J. Intracranial Arterial Dolichoectasia in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 8: 1298-1303, **1997**.
- SCHLONDORFF D., WEBER H., TRIZNA W. and FINE L. Vasopressin responsiveness of renal adenylate cyclase in newborn rats and rabbits. **American Journal Physiology** 234:F16, **1978**.
- SCHMIDT U. and HORSTER M. Na-K activated ATPase: Activity maturation in rabbit nephron segments dissected in vitro. **American Journal Physiology** 233: F55, **1977**.
- SCHUSTER, H.; LAMPRECHT, A.; JUNGHANS, C.; DIETZ, B.; BARON, H.; NOTHNAGEL, M.; MÜLLER-MYHSOK, B.; LUFT, F. Approaches to the Genetics of Cardiovascular Disease Through Genetic Field Work. **Kidney International** 53: 1449-1454, **1998**.
- SESSO, R.; ANÇÃO, M.S.; MADEIRA, S.A.; Aspectos Epidemiológico do Tratamento Dialítico na Grande São Paulo. **Revista da Associação Médica do Brasil** 40(1): 10-14, **1994**.
- SHARP, C.; JOHNSON, A.; GABOW, P. Factors relating to Urinary Protein Excretion in Children with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 1908-1914, **1998**.

- SHEPS, S. *et al.* The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **Archives in Internal Medicine** 157: 2413-2446, **1997**.
- SMITHIES, O.; KIM, H.; TAKAHASHI, N.; EDGELL, M. Importance of Quantitative Genetic Variations in the Etiology of Hypertension. **Kidney International** 58: 2265-2280, **2000**.
- SULLIVAN D.; TORRES, V.; GABOW, P.; THIBODEAU, S.; KING, B.; BERGSTRALH, E. CYSTIC Fibrosis and the Phenotypic Expression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **American Journal of Kidney Diseases** 32 (6): 976-983, **1998**.
- SULLIVAN L.; WALLACE, D.; GRANTHAM, J. Chloride and Fluid Secretion in Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 903-915, **1998**.
- TAAL, M.; BRENNER, B. Renoprotective Benefits of RAS Inhibition: From ACEI to Angiotensin II Antagonists. **Kidney International** 57: 1803-1817, **2000**.
- TANNER, G. Potassium Citrate/Citric Acid Intake Improves Renal Function in Rats with Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 1242-1248, **1998**.
- TORRA, R.; BADENAS, C.; DARNELL, A.; BRÚ, C.; ESCORSELL, A.; ESTIVILL, X. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with Anticipation and Caroli's Disease Associated with a PKD1 Mutation. **Kidney International** 52: 33-38, **1997**.
- TORRA, R.; VIRIBAY, M.; TELLERÍA, D.; BADENAS, C.; WATSON, M.; HARRIS, P.; DARNELL, A.; SAN MILLÁN, J.L. Seven Novel Mutations of the PKD2 Gene in Families with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Kidney International** 56: 28-33, **1999**.
- VALERO, F.; MARTINEZ-VEA, A.; BARDAJÍ, A.; GUTIERREZ, C.; GARCIA, C.; RICHART, C.; OLIVER, J. Ambulatory Blood Pressure and Left Ventricular Mass in Normotensive Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 1020-1026, **1999**.
- VAN DIJK, M.; PETERS, D.; BREUNNING, M.; CHANG, P. The Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Microalbuminuria in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 1916-1920, **1999**.

VAREESANGTHIP, K.; WILKINSON, R.; THOMAS, T. Lack of Function of an *N*-Ethylmaleimide-Sensitive Thiol Protein in Erythrocyte Membrane of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology** 9: 1-8, **1998**.

VELDHUISEN, B.; SARIS, J.J.; HAIJ, S.; HAYASHI, T.; REYNOLDS, D.M.; MOCHIZUKI, T.; ELLES, R.; FOSSDAL, R.; BOGDANOVA, N.; DIJK, M.A.; COTO, E.; RAVINE, D.; NORBY, S.; VERELLEN-DUMOULIN, C.; BREUNING, M.H.; SOMLO, S.; PETERS, D.J.M. A Spectrum of Mutation in the Second Gene for Autosomal Dominant Polycystic Disease (PKD2). **American Journal of Human Genetics** 61: 547-555, **1997**.

WILSON, P.; HOVATER, J.; CASEY, C.; FORTENBERRY, J.; SCHWIEBERT, E. ATP Release Mechanisms in Primary Cultures of Epithelia Derived from the Cysts of Polycystic Kidneys. **Journal of the American Society of Nephrology** 10: 218-229, **1999**.

WOO, D. Apoptosis and Loss of Renal Tissue in Polycystic Kidney Diseases. **The New England Journal of Medicine** 333(1): 18-25, **1995**.

ENDEREÇOS ELETRÔNICOS

ADPKD

Research Group. Department of Medical Genetics. Cambridge Institute for Medical Research

<http://www.medschl.cam.ac.uk/medgen/pkd/>

National Kidney and Urology Diseases Information Clearinghouse

<http://www.niddk.nih.gov/health/kidney/>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

<http://www1.ibge.gov.br>

OutlineMed Inc.

<http://www.outlinemed.com>

Australian Kidney Foundation

<http://www.kidney.org.au>

Methodist Health Care System

<http://www.methodisthealth.com>

Vanderbilt Medical Center

<http://www.mc.vanderbilt.edu>

Polycystic Kidney Research

<http://www.hdcn.com>

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

The Human Gene Mutation Database

<http://www.uwcm.ac.uk>

Google – Page Rank™ –Banco de dados on line

www.google.com

PKDFoundation

www.pkdcure.org

Pubmed/Medline – National Library of Medicine

[www4.ncbi.nlm.gov/ Pubmed](http://www4.ncbi.nlm.gov/Pubmed)

The PKD Information Page

www.geocities.com/hotsprings/spa/3265

Polycystic Kidney Disease Access Center

www.nhpress.com/pkd/

PROJETO RINS POLICÍSTICOS

Cadastro do Paciente:

Serviço:		Prontuário:		Data: / /	
Nome:					
Endereço:					
Cidade:				UF:	
CEP:			Fone:		
Idade:	DN: / /	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F	ABO-Rh:	
Etnia:	<input type="checkbox"/> caucasóide	<input type="checkbox"/> negróide	<input type="checkbox"/> ameríndio	<input type="checkbox"/> oriental	<input type="checkbox"/> outro
Tabagista:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim →	<input type="checkbox"/> <10/dia	<input type="checkbox"/> 10-20/dia	<input type="checkbox"/> >20/dia
Alcoolista:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim →	<input type="checkbox"/> baixo	<input type="checkbox"/> regular	<input type="checkbox"/> alto
Pai:					
Natural:		Idade:	Óbito:	Idade:	
Mãe:					
Natural:		Idade:	Óbito:	Idade:	
Consangüíneos:		<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim →	Grau:	
Cônjuge:					
Natural:		Idade:	Óbito:	Idade:	
Consangüíneos:		<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim →	Grau:	
Filhos:		<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim _____	Distúbios:	

Avaliação Clínica:

Uréia:	Pré=	Pós=	K:	P:	Ca:
Creatinina:	Globulina:		Prolactina:	Albumina:	
Renina:	Angiotensina:		Aldosterona:		
Peso:	Pré=	Pós=	Seco:	Altura:	IMC:
PA:	Pré=	Pós=	Usual:		
Hb:	Hto:				
Cistos hepáticos:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Rins palpáveis:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Diverticulose:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Infecção urinária:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Aneurisma:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Macrohematúria:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Litíase:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não sabe		
Diálise:	<input type="checkbox"/> CAPD	<input type="checkbox"/> HEMO	Início: / /		
Transplante:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim →	<input type="checkbox"/> cadavérico	<input type="checkbox"/> imuno compatível	

Hospitalizações:

História familiar:

Doenças de Base:

<i>PKD</i>	<i>HAS</i>	<i>GNC</i>	<i>HIV+</i>
<i>DM</i>	<i>HCV+</i>	<i>HBV +</i>	

Observações Gerais:

Termo de Consentimento

Estamos realizando um trabalho para estudar alguns determinantes genéticos associados com a formação e o desenvolvimento da Doença Renal Policística.

O procedimento referente ao estudo envolve a retirada de duas amostras de sangue, sendo 5,0 ml em cada uma, para análise. A coleta de sangue pode ser acompanhada de alguma dor, mas a quantidade de sangue retirada não traz prejuízo a sua saúde.

O material coletado será armazenado sob a forma de plasma ou DNA para estudos posteriores sobre a Doença Renal Policística.

Sua participação neste trabalho não trará benefícios para o(a) senhor(a), mas sim para o conhecimento de alterações que possam ocorrer relacionadas ao estudo das doenças renais.

A não concordância em participar deste estudo não trará qualquer prejuízo ao seu atendimento.

Os dados referentes ao estudo são confidenciais, podendo ser acessados pelo seu médico e pelo senhor(a), conforme sua vontade.

Qualquer dúvida referente ao estudo será esclarecida pelo responsável por este trabalho.

Por esse instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

local e data: