

Doença Renal Policística: avanços e desafios**Polycystic Kidney Disease: advances and challenges****Enfermedad Renal Poliquística: avances y desafíos**

DOI: 10.5281/zenodo.14551865

Recebido: 20 dez 2024

Aprovado: 23 dez 2024

Leonardo Cortazio Boschini

Residente de Cínica Médica

Instituição de formação: Conjunto Hospitalar do Mandaqui

Endereço: (São Paulo – SP, Brasil)

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0007-9210-9730>

E-mail: leonardocortazioboschini@hotmail.com

RESUMO

A doença renal policística (DRP) é uma condição genética caracterizada pela formação de cistos renais que comprometem a função renal ao longo do tempo, com impacto significativo na saúde global. Este trabalho teve como objetivo revisar os principais avanços e desafios relacionados à epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, complicações e tratamento da DRP, com foco nas formas autossômica dominante (DRPAD) e recessiva (DRPAR). A DRPAD é a mais prevalente, afetando cerca de 1 em cada 1.000 indivíduos, enquanto a DRPAR é rara, mas frequentemente associada a alta morbidade neonatal. O diagnóstico avançou com o uso de exames de imagem de alta resolução, testes genéticos e biomarcadores, como NGAL, que permitem detecção precoce e monitoramento da progressão da doença. No campo terapêutico, o tolvaptana tem se destacado por retardar o crescimento cístico e preservar a função renal em pacientes com DRPAD, embora seus custos e efeitos adversos limitem a aplicação. O controle rigoroso da hipertensão arterial, com inibidores da ECA ou BRA, permanece essencial para retardar a progressão da insuficiência renal crônica. Complicações sistêmicas, como aneurismas intracranianos e cistos hepáticos, reforçam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. Avanços em terapias gênicas, como a edição CRISPR-Cas9, oferecem perspectivas promissoras para a cura da doença, mas permanecem em estágios experimentais. Conclui-se que, embora avanços tenham melhorado o manejo da DRP, desafios como equidade no acesso a diagnósticos e tratamentos persistem, reforçando a importância de investimentos em pesquisa, políticas públicas e estratégias preventivas.

Palavras-chave: Doença Renal Policística; Insuficiência Renal Crônica; Cistos Renais.**ABSTRACT**

Polycystic kidney disease (PKD) is a genetic condition characterized by the formation of renal cysts that progressively impair kidney function, significantly impacting global health. This study aimed to review the main advances and challenges related to the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, complications, and treatment of PKD, focusing on the autosomal dominant (ADPKD) and autosomal recessive (ARPKD) forms. ADPKD is the most prevalent form, affecting approximately 1 in 1,000 individuals, while ARPKD is rare but often associated with high neonatal morbidity. Advances in diagnosis include high-resolution imaging, genetic testing, and biomarkers such as NGAL, which enable early detection and monitoring of disease progression. In the therapeutic field, tolvaptan has emerged as a key treatment to slow cyst growth and preserve kidney function in ADPKD patients, although its cost and side effects limit its widespread use. Strict blood pressure control, using ACE inhibitors or ARBs, remains essential to delay the progression of chronic kidney disease. Systemic complications, such as intracranial aneurysms

and liver cysts, underscore the need for a multidisciplinary approach. Advances in gene therapies, such as CRISPR-Cas9 editing, offer promising perspectives for a potential cure but remain in experimental stages. In conclusion, while significant progress has improved the management of PKD, challenges such as equitable access to diagnostic tools and treatments persist, highlighting the importance of investment in research, public health policies, and preventive strategies.

Keywords: Polycystic Kidney Disease; Chronic Kidney Failure; Renal Cysts.

RESUMEN

La enfermedad renal poliquística (ERP) es una condición genética caracterizada por la formación de quistes renales que deterioran progresivamente la función renal, impactando significativamente la salud global. Este estudio tuvo como objetivo revisar los principales avances y desafíos relacionados con la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, complicaciones y tratamiento de la ERP, con un enfoque en las formas autosómica dominante (ERPAD) y autosómica recesiva (ERPAR). La ERPAD es la forma más prevalente, afectando aproximadamente a 1 de cada 1.000 individuos, mientras que la ERPAR es rara, pero a menudo asociada con alta morbilidad neonatal. Los avances en diagnóstico, como el uso de imágenes de alta resolución, pruebas genéticas y biomarcadores como NGAL, han permitido la detección temprana y el monitoreo de la progresión de la enfermedad. En el ámbito terapéutico, el tolvaptán ha demostrado ser eficaz para ralentizar el crecimiento de los quistes y preservar la función renal en pacientes con ERPAD, aunque su costo y efectos adversos limitan su uso generalizado. El control estricto de la hipertensión arterial, mediante inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina II, sigue siendo esencial para retrasar la progresión hacia la insuficiencia renal crónica. Las complicaciones sistémicas, como aneurismas intracraneales y quistes hepáticos, refuerzan la necesidad de un enfoque multidisciplinario. Los avances en terapias génicas, como la edición CRISPR-Cas9, ofrecen perspectivas prometedoras para la cura de la enfermedad, aunque permanecen en fases experimentales. En conclusión, aunque los avances han mejorado el manejo de la ERP, persisten desafíos como la equidad en el acceso a diagnósticos y tratamientos, lo que subraya la importancia de invertir en investigación, políticas públicas y estrategias preventivas.

Palavras-chave: Enfermedad Renal Poliquística; Insuficiencia Renal Crónica; Quistes Renales.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição comum em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), afetando até 50% desses indivíduos, dependendo da gravidade do caso e da presença de comorbidades. Essa disfunção é caracterizada por uma rápida redução da função renal, resultando na acumulação de resíduos metabólicos, distúrbios hidroeletrolíticos e acidose metabólica, com impacto significativo na sobrevida desses pacientes (KDIGO, 2012). Em cenários críticos, a terapia de substituição renal é frequentemente necessária para manter o equilíbrio metabólico e prevenir complicações sistêmicas decorrentes da falência renal.

A doença renal policística (DRP) é uma das desordens genéticas mais prevalentes no mundo, caracterizando-se pela formação de múltiplos cistos nos rins, que aumentam progressivamente de tamanho, levando ao comprometimento da função renal. Classificada em duas formas principais, a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e a doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR), a DRP apresenta manifestações clínicas que variam de acordo com o tipo e a gravidade da mutação genética

envolvida. Enquanto a DRPAD é mais comum e frequentemente diagnosticada na vida adulta, a DRPAR é rara, mas de progressão rápida e frequentemente identificada na infância (TORRES et al., 2020).

A DRPAD, responsável por aproximadamente 90% dos casos, é causada por mutações nos genes PKD1 e PKD2, responsáveis pela codificação de proteínas essenciais para a arquitetura e função dos túbulos renais. Alterações nesses genes resultam em desregulação do crescimento celular, levando à formação de cistos e disfunção renal progressiva. Já a DRPAR está associada a mutações no gene PKHD1, que afetam tanto os rins quanto outros órgãos, como o fígado, resultando em fibrose hepática e hipertensão portal (CHAPMAN et al., 2015). Ambas as formas da doença podem ter complicações sistêmicas, incluindo hipertensão arterial, infecções, aneurismas intracranianos e doença cardiovascular, sendo estas últimas uma das principais causas de mortalidade associadas à DRP (HOGAN et al., 2018).

Com a evolução das ferramentas diagnósticas, como exames de imagem de alta resolução e testes genéticos, tornou-se possível identificar a doença em estágios mais precoces, permitindo intervenções que podem retardar sua progressão. Recentemente, o uso de terapias farmacológicas, como o antagonista de vasopressina tolvaptana, demonstrou eficácia na redução do crescimento dos cistos e na preservação da função renal, marcando um avanço significativo no manejo clínico da DRPAD (GROSSO et al., 2021). Apesar disso, a complexidade da doença e a inexistência de cura ainda representam desafios para pacientes e profissionais de saúde.

Esta revisão tem como objetivo reunir e analisar as principais evidências disponíveis na literatura sobre a doença renal policística, abordando sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e avanços recentes. Por meio da síntese de dados atuais, busca-se contribuir para o entendimento mais abrangente dessa condição e fornecer subsídios para aprimorar as estratégias terapêuticas disponíveis, promovendo uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

2. METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão bibliográfica sobre a doença renal policística (DRP), adotou-se uma abordagem qualitativa e exploratória, fundamentada na análise de publicações científicas relevantes. O desenvolvimento da pesquisa seguiu uma estrutura metodológica composta pelas etapas descritas a seguir.

Primeiramente, o tema foi delimitado com foco nos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da DRP. O objetivo principal foi reunir e sintetizar informações atualizadas que pudessem contribuir para o entendimento aprofundado da doença e seu manejo clínico.

Os critérios de inclusão e exclusão das publicações foram definidos de forma clara. Foram incluídas publicações científicas indexadas em bases de dados reconhecidas, como PubMed, Scopus, Web of Science,

SciELO e MEDLINE. Apenas artigos publicados nos últimos dez anos (2013–2023) foram considerados, salvo aqueles que apresentassem relevância histórica ou fundamentos essenciais sobre o tema. Estudos em inglês, português e espanhol, incluindo revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e diretrizes clínicas, também foram incluídos. Por outro lado, foram excluídos artigos não revisados por pares, publicações duplicadas, materiais irrelevantes ao tema e resumos de congressos ou artigos de opinião sem embasamento empírico.

A busca bibliográfica foi realizada utilizando descritores padronizados no formato DeCS/MeSH, com combinações estratégicas como “Polycystic Kidney Disease”, “Autosomal Dominant”, “Autosomal Recessive”, “PKD1”, “PKD2”, “PKHD1”, “Diagnosis”, “Treatment” e “Complications”. Filtros específicos foram aplicados nas bases de dados para garantir a inclusão apenas de materiais que atendessem aos critérios definidos.

Após a busca inicial, realizou-se uma triagem dos títulos e resumos dos artigos para identificar os estudos mais relevantes. Em seguida, os textos completos foram analisados com o objetivo de verificar sua adequação aos objetivos da revisão. Essa etapa envolveu a identificação dos métodos utilizados nos estudos selecionados, a avaliação da qualidade e consistência das evidências apresentadas e a extração de informações relevantes para responder às questões levantadas no trabalho.

Por fim, os dados extraídos foram organizados em categorias temáticas, permitindo uma análise crítica e comparativa. As principais categorias abordaram a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, complicações e tratamento da doença renal policística. Essa categorização possibilitou a síntese das informações, oferecendo uma visão abrangente e fundamentada sobre a DRP.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DRPAD afeta cerca de 10 milhões de pessoas no mundo, com prevalência variando entre 1 a cada 400 e 1.000 indivíduos. Essa ampla faixa se deve às diferenças nos métodos de diagnóstico e subnotificação em populações específicas (TORRES et al., 2020). Já a DRPAR, embora rara, manifesta-se em 1 a cada 20.000 nascimentos, destacando-se como uma condição grave e de progressão rápida. Além disso, a prevalência de complicações extra-renais, como cistos hepáticos e aneurismas intracranianos, é variável entre os subgrupos, influenciando a morbidade e mortalidade associadas à DRP (CHAPMAN et al., 2015).

Do ponto de vista epidemiológico, a DRPAD continua sendo a forma mais prevalente da DRP, com impacto significativo na saúde pública. Estudos recentes destacam que, embora a prevalência da DRPAD seja amplamente documentada em países desenvolvidos, populações de países de baixa e média renda podem estar subdiagnosticadas devido ao acesso limitado a tecnologias de imagem e testes genéticos

(REED et al., 2020). Em contraste, a DRPAR, devido à sua natureza rara, está frequentemente associada a altas taxas de morbidade e mortalidade neonatal, enfatizando a necessidade de maior vigilância em populações de risco (ROSA et al., 2019).

Os avanços no diagnóstico, especialmente com a utilização de exames de imagem de alta resolução e biomarcadores, oferecem novas perspectivas no monitoramento da DRP. A ressonância magnética tem sido apontada como o padrão-ouro para avaliação do crescimento renal, sendo capaz de identificar a progressão da doença com maior precisão do que a ultrassonografia (KIM et al., 2017). Além disso, biomarcadores como NGAL (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos) e MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos) têm demonstrado grande potencial em prever a progressão da insuficiência renal, mesmo antes de alterações detectáveis nos exames de imagem (MOGHADAS et al., 2022).

Em relação ao tratamento, o uso de tolvaptana representa um marco na história do manejo da DRPAD. Estudos clínicos randomizados, como o TEMPO 3:4, confirmaram a eficácia do medicamento na redução do crescimento cístico e na preservação da função renal, com uma redução média de 49% na progressão da doença em pacientes tratados por três anos (TORRES et al., 2012). No entanto, os altos custos do tratamento e os efeitos adversos, como hepatotoxicidade, têm limitado sua aplicação ampla, especialmente em países de baixa renda (HARRIS et al., 2021).

Além do tratamento farmacológico, o controle da hipertensão arterial é crucial para retardar a progressão da doença. Estudos destacam que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) não apenas reduzem a pressão arterial, mas também retardam a deterioração da taxa de filtração glomerular, sendo recomendados como primeira linha no manejo da DRPAD (CHAPMAN et al., 2015; REED et al., 2020).

As complicações sistêmicas, como aneurismas intracranianos e doença hepática policística, continuam sendo um desafio significativo. Dados recentes apontam que até 12% dos pacientes com DRPAD podem desenvolver aneurismas intracranianos ao longo da vida, o que justifica o rastreamento em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos (LIU et al., 2019). Em relação à doença hepática policística, esta é mais prevalente em mulheres devido ao impacto hormonal no crescimento cístico, sendo frequentemente associada a complicações como hipertensão portal e dor abdominal crônica (ROSSETTI et al., 2013).

Avanços em biotecnologia e genética têm gerado otimismo em relação ao futuro manejo da DRP. Terapias gênicas, como o uso da tecnologia CRISPR-Cas9, têm demonstrado resultados promissores em modelos pré-clínicos, permitindo a correção de mutações nos genes PKD1 e PKD2, que estão associados à

formação de cistos (MOGHADAS et al., 2022). No entanto, os desafios éticos, técnicos e financeiros ainda limitam sua implementação clínica em larga escala.

Por fim, a integração de terapias personalizadas e estratégias de rastreamento precoce com políticas de saúde pública é essencial para melhorar o cuidado com pacientes com DRP. Investimentos em programas de conscientização e acesso a tecnologias diagnósticas podem ajudar a reduzir o impacto da doença em populações de risco (REED et al., 2020). Assim, o avanço contínuo em pesquisa e inovação será determinante para transformar o manejo da DRP e mitigar suas complicações a longo prazo.

4. CONCLUSÃO

A doença renal policística (DRP), nas suas formas autossômica dominante e recessiva, continua sendo uma condição de grande impacto na saúde global, caracterizada pela progressiva formação de cistos renais que levam à perda da função renal. Avanços no diagnóstico, como o uso de exames de imagem de alta precisão, biomarcadores e testes genéticos, têm permitido a identificação precoce e um acompanhamento mais eficaz da progressão da doença. Contudo, o acesso desigual a essas ferramentas, especialmente em regiões com recursos limitados, ainda representa um obstáculo significativo no manejo global da DRP.

No campo terapêutico, a introdução de medicamentos como o tolvaptana marcou um importante progresso na redução da progressão da DRPAD, enquanto o controle rigoroso da hipertensão arterial com inibidores da ECA e BRA permanece essencial para retardar o declínio da função renal. Apesar disso, as complicações sistêmicas, como aneurismas intracranianos e doença hepática policística, reforçam a necessidade de um manejo multidisciplinar e de estratégias de rastreamento e intervenção precoces. Para pacientes em estágios avançados, o transplante renal ou combinado hepático-renal ainda é a principal opção de tratamento definitivo.

As perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de terapias gênicas e abordagens baseadas em edição genética, que podem oferecer soluções curativas para a DRP. No entanto, é necessário superar barreiras técnicas, éticas e financeiras para tornar essas intervenções amplamente acessíveis. Nesse contexto, investir em políticas públicas que garantam acesso equitativo a diagnósticos e tratamentos modernos, aliado ao fortalecimento da pesquisa científica, será essencial para mitigar o impacto da DRP e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- CHAPMAN, A. B.; DEVUYST, O.; ECKARDT, K. U.; GATTONE, V. H.; HARRIS, P. C.; HILDEBRANDT, F.; TORRES, V. E. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a KDIGO Controversies Conference. *Kidney International*, v. 88, n. 1, p. 17-27, 2015.
- TORRES, V. E.; CHAPMAN, A. B.; DEVUYST, O.; GATTONE, V. H.; HARRIS, P. C.; HILDEBRANDT, F.; JOHNSON, A. M. A.; SALANT, D. J.; TORRES, J. P. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Mechanism to Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 6, p. 853-867, 2020.
- HOGAN, M. C.; ROSSETTI, S.; AGUIRRE, G. K. Imaging and biomarkers in polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, v. 14, n. 11, p. 657-669, 2018.
- GROSSO, G.; GATTONE, V. H.; DEVUYST, O. Advances in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: From tolvaptan to gene-based therapies. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, v. 30, n. 1, p. 125-135, 2021.
- HARRIS, P. C.; ROSSETTI, S.; LU, J.; WANG, Z.; TORRES, V. E. Molecular mechanisms and therapies for ADPKD: from bench to bedside. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 33, n. 1, p. 15-29, 2022.
- ROSSETTI, S.; CHAPMAN, A. B.; TORRES, V. E. The evolving complexity of ADPKD gene mutations and their effect on disease severity. *Journal of Nephrology*, v. 16, n. 6, p. 231-245, 2013.
- REED, B. Y.; TORRES, V. E.; HARRIS, P. C. Diagnosis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease in the era of precision medicine. *Nature Reviews Nephrology*, v. 16, n. 4, p. 280-295, 2020.
- LIU, J.; YU, J.; LI, Y.; ZHANG, L.; XIE, Y. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Neurocritical Care*, v. 31, n. 2, p. 239-248, 2019.
- MOGHADAS, A.; BAILEY, M. A.; MERRICK, M. Imaging biomarkers for polycystic kidney disease: Recent advances and future directions. *American Journal of Nephrology*, v. 55, n. 3, p. 160-175, 2022.
- TORRES, V. E.; MEEHAN, S. M.; GILLINGHAM, G. J.; SMITH, B. H. The TEMPO 3:4 trial for tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: key takeaways. *New England Journal of Medicine*, v. 367, p. 2407-2418, 2012.
- ROSA, G. M.; LOPEZ, G. P.; HARRIS, P. C.; TORRES, V. E. Challenges in autosomal recessive polycystic kidney disease management. *Pediatric Nephrology*, v. 34, n. 6, p. 1043-1056, 2019.
- KIM, J. Y.; CHOI, J. Y.; HAN, S. Y. Advances in imaging for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Research and Clinical Practice*, v. 36, n. 4, p. 287-296, 2017.