

**TÂNIA LÚCIA VIANA DIAS**

**ESTUDO CLÍNICO E MOLECULAR DA DOENÇA  
RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA  
DOMINANTE EM DUAS FAMÍLIAS**

**FLORIANÓPOLIS, SC  
2000**

**TÂNIA LÚCIA VIANA DIAS**

**ESTUDO CLÍNICO E MOLECULAR DA DOENÇA  
RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA  
DOMINANTE EM DUAS FAMÍLIAS**

**Dissertação apresentada como requisito  
parcial à obtenção do título de mestre do  
Curso de Mestrado em Ciências Médicas da  
Universidade Federal de Santa Catarina**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Eliana Ternes Pereira  
Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Sílvia Modesto Nassar**

**FLORIANÓPOLIS, SC  
2000**

Dias, Tânia Lúcia Viana.  
Estudo clínico e molecular da doença renal policística  
autossômica dominante em duas famílias. / Tânia Lúcia Viana  
Dias - Florianópolis, 2000.  
86p.

Orientadora: Eliana Ternes Pereira  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina.  
Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. estudo clínico e molecular. 2. doença renal policística. 3. herança  
autossômica dominante.

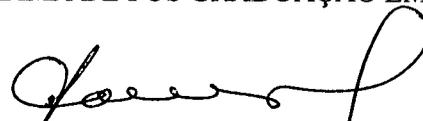


Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Ciências Médicas

  
TÂNIA LÚCIA VIANA DIAS

ESSA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS

COM ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA E APROVADA EM SUA  
FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS



Prof. Dr. Edson José Cardoso  
Coordenador, *pró-tempore* do Curso

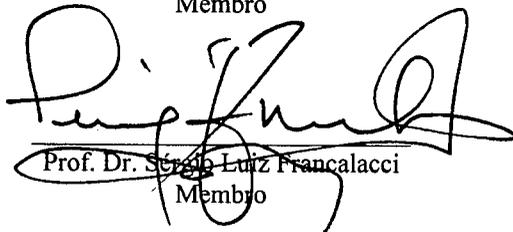
Banca Examinadora:



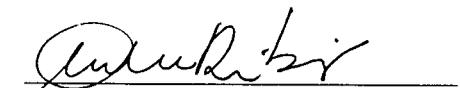
Prof. Dra. Eliana Ternes Pereira  
Orientadora



Prof. Dr. Nestor Schor  
Membro



Prof. Dr. Sérgio Luiz Francalacci  
Membro

  
Prof. Dra. Maria Cecília Menks Ribeiro  
Membro



**À minha mãe, Célia, e ao meu pai,  
Waldyr (*in memoriam*).  
Aos meus filhos, Tatiana e Rodrigo.**

**“O conhecimento é orgulhoso por ter  
aprendido tanto; a sabedoria é humilde  
por não saber mais.”**

**William Cowper**

## AGRADECIMENTOS

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Eliana Ternes Pereira, orientadora desta dissertação, pela realização do estudo molecular, por suas idéias enriquecedoras e pelo estímulo constante.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Sílvia Modesto Nassar, co-orientadora desta dissertação, pela inestimável ajuda na análise estatística dos dados e sua aplicação, e por ter-me cedido seu precioso tempo.

Ao Dr. Steve Jeferry, responsável pelo programa de Doença Renal Policística do St. George's Hospital Medical School, London University, o qual tornou possível a análise de DNA das famílias portadoras da doença.

Aos médicos radiologistas do Hospital Universitário, que realizaram o estudo ultrassonográfico dos indivíduos de risco para a doença.

A todos os professores, verdadeiros mestres do Curso de Mestrado, que, direta ou indiretamente, contribuíram para a minha formação.

Aos colegas de mestrado, em especial Dra. Norma Maria Tocchetto de Castro e Dr. Amandio Rampinelli, pela amizade e pelos bons momentos que passamos juntos.

Ao colega Fernando Romariz Ferreira e à acadêmica Laura Rech Gomes Gregol pelo auxílio na coleta de dados para a realização deste trabalho.

Às secretárias Conceição Aparecida Soares Martins, Tânia Regina Tavares Fernandes e Nair Terezinha da Silva pelo incansável apoio.

Ao pessoal do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário, pela coleta e realização dos exames de sangue e urina.

Aos indivíduos, que, anonimamente, participaram deste estudo.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	vi
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1-INTRODUÇÃO .....	11
1.1.Aspectos genéticos .....	12
1.2.Cistogênese .....	15
1.3.Manifestações renais.....	16
1.3.1.Complicações.....	16
1.4.Manifestações extra-renais.....	21
1.4.1.Manifestações gastrointestinais .....	22
1.4.2.Manifestações cardiovasculares.....	23
1.5.Diagnóstico .....	24
1.6.Prognóstico.....	24
2-OBJETIVOS .....	26
3. MÉTODO .....	27
3.1.Participantes .....	27
3.2.Coleta de dados .....	28
3.3.Variáveis de estudo.....	29
3.4.Ultra-sonografia abdominal.....	31
3.5.Investigação molecular .....	32
3.5.1 - 1ª etapa - seleção dos indivíduos.....	32
3.5.2 - 2ª etapa – isolamento do DNA.....	32
3.5.3 – 3ª etapa – análise molecular .....	33
3.6.Análise de dados.....	35
3.6.1 – análise do estudo clínico.....	35
3.6.2 - análise do estudo molecular- análise de ligação.....	36
4 RESULTADOS .....	38
4.1.Resultados obtidos através do protocolo clínico e ficha de evolução clínica.....	38
4.1.1 Análise descritiva.....	38
4.1.1.1.Motivo da consulta médica.....	38
4.1.1.2.Idade e sexo .....	39
4.1.1.3.Variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica .....	40
4.1.1.4.Disfunção renal nas duas famílias .....	44
4.1.2.Análise comparativa .....	45
4.1.2.2.Idade e sexo na amostra pareada .....	45
4.1.2.3.Análise de correspondência múltipla.....	47
4.2.Resultados obtidos através do estudo molecular .....	50
5. DISCUSSÃO.....	53
5.1.CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO .....	57
6.CONCLUSÕES.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	60
NORMAS ADOTADAS .....	74
ANEXOS .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

AC2,5	-	oligonucleotídeo
ACM	-	análise de correspondência múltipla
ADPKD	-	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
CAF	-	fator de ativação do cisto
bp	-	pares de bases
CW4AC2.5	-	oligonucleotídeo
DNA	-	Ácido Desoxirribonucleico
D4S1534	-	oligonucleotídeo
D4S423	-	oligonucleotídeo
FAM1	-	família 1
FAM2	-	família 2
HU	-	Hospital Universitário
HG	-	áreas homólogas
IMC	-	índice de massa corpórea
IRC	-	insuficiência renal crônica
kb	-	quilobase
KG8	-	oligonucleotídeo
LOD	-	logarítimo de chance
MHz	-	Megahertz
mM	-	milimolar
mRNA	-	RNA mensageiro
Ø	-	fração de recombinação
p	-	braço curto do cromossomo
PCR	-	reação em cadeia de polimerase
PKD	-	Polycystic Kidney Disease
PTT	-	teste de proteína truncada
Q	-	braço longo do cromossomo
SM7	-	oligonucleotídeo
UFC	-	unidades formadoras de colônias
UFSC	-	Universidade Federal de Santa Catarina
USG	-	ultra-sonografia

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Tabela I</b> - Fatores de risco mais freqüentes para a insuficiência renal crônica na ADPKD.....	20
<b>Tabela II</b> - Freqüência das manifestações renais da ADPKD em adultos.....	21
<b>Tabela III</b> - Freqüência das manifestações extra-renais da ADPKD em adultos .....	26
<b>Tabela IV</b> - Características dos marcadores .....	33
<b>Tabela V</b> - Seqüência dos iniciadores utilizados no PCR.....	34
<b>Tabela VI</b> – Solução de amplificação.....	34
<b>Tabela VII</b> - Condições do PCR .....	34
<b>Tabela VIII</b> -Distribuição da freqüência da hipertensão arterial sistêmica de acordo com a faixa etária, nas duas famílias portadores de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99 .....	41
<b>Tabela IX</b> - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo, na FAM1. HU-UFSC jan/96 a dez/99 .....	42
<b>Tabela X</b> - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo, na FAM2. HU-UFSC jan/96 a dez/99 .....	43
<b>Tabela XI</b> - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo feminino, nas duas famílias portadoras de ADPKD.HU-UFSC jan/96 a dez/99.....	43
<b>Tabela XII</b> - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo masculino, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC .....	44
<b>Tabela XIII</b> - Correlação da hipertensão arterial com a creatinina, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99 .....	45
<b>Tabela XIV</b> - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, na amostra pareada, de acordo com o sexo, na FAM1. HU-UFSC jan/96 a dez/99.....	46
<b>Tabela XV</b> - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, na amostra pareada, de acordo com o sexo, na FAM2. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.....	47
<b>Tabela XVI</b> – Resultados estatísticos da análise de correspondência múltipla.....	48
<b>Tabela XVII</b> – Resultado da análise de ligação do marcador KG8 na FAM1.....	50
<b>Tabela XVIII</b> - Resultado da análise de ligação do marcador CW4AC2.5 na FAM1.....	50
<b>Tabela XIX</b> - Resultado da análise de ligação do marcador SM7 na FAM1.....	50
<b>Tabela XX</b> - Resultado da análise de ligação do marcador D4S1534 na FAM2.....	51

<b>Tabela XXI</b> - Resultado da análise de ligação do marcador D4S231 na FAM2. ....	51
<b>Tabela XXII</b> - Resultado da análise de ligação do marcador D4S423 na FAM2.....	51
<b>Figura 1</b> - Proposta do mecanismo da sinalização celular induzida pela policistina 1 e policistina 2.....	14
<b>Figura 2</b> - Patogenia da Doença Renal Policística Autossômica Dominante .....	17
<b>Figura 3</b> – Fluxograma- seleção dos indivíduos de risco .....	28
<b>Figura 4</b> - Distribuição das freqüências do motivo da consulta médica nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99 .....	39
<b>Figura 5</b> – Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99 .....	40
<b>Figura 6</b> – Distribuição da freqüência da hipertensão arterial sistêmica de acordo com a idade de aparecimento da hipertensão arterial sistêmica, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.....	42
<b>Figura 7</b> – Agrupamento entre as categorias de variáveis clínicas para a IRC entre a FAM1 e a FAM2, utilizando a análise de correspondência múltipla. HU-UFSC.....	49
<b>Figura 8</b> – Representação dos haplótipos da FAM1, com marcadores ligados ao gene PKD1.....	52
<b>Figura 9</b> – Representação dos haplótipos da FAM2, com marcadores ligados ao gene PKD2 .....	52

## RESUMO

**Objetivos:** Verificar a associação de variáveis clínicas para insuficiência renal crônica e a origem da mutação gênica em duas famílias portadoras de Doença Renal Policística Autossômica Dominante, que expliquem as diferenças clínicas subjetivas ao diagnóstico, contribuindo com o entendimento dos fatores que influenciam a variabilidade clínica intra e interfamiliar.

**Desenho:** Estudo descritivo.

**Local:** Ambulatório de Genética e Nefrologia de um hospital terciário.

**População de estudo:** Sessenta e cinco indivíduos, pertencentes a duas famílias portadoras de Doença Renal Policística Autossômica Dominante, avaliados no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999.

**Metodologia:** O diagnóstico da doença foi realizado através do exame ultrassonográfico e a determinação da mutação gênica através da análise de ligação molecular com marcadores ligados aos genes da policistina 1 e 2. As variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica, analisadas, foram: hipertensão arterial sistêmica, hematuria, infecção urinária, volume renal, proteinúria, cisto hepático e litíase renal.

Os procedimentos estatísticos usados foram: medidas descritivas, tabelas de frequência e a análise de correspondência múltipla.

**Resultados:** Dos 65 portadores da doença, 46 (70,8%) eram da FAM1 com idade média de 34 anos e desvio padrão de 15,5 anos; 19 (29,2%) eram da FAM2 com idade média de 42,2 anos e desvio padrão de 13,6 anos. A análise de ligação molecular demonstrou que as formas PKD1 e PKD2 estavam ligadas, respectivamente às FAM 1 e FAM2. A hipertensão arterial sistêmica ocorreu em 27 ( 58,7%) indivíduos da FAM1 com idade média de 33,6 e em 9 (47,4%) indivíduos da FAM2 com idade média de 41,3 anos.

**Conclusão:** Não foi observada diferença estatística das frequências das variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica entre os portadores da forma PKD1 e PKD2 ( $P < 0.05$ ). A hipertensão arterial sistêmica ocorreu mais precoce nos portadores da forma PKD1. A análise de correspondência múltipla, evidenciou um padrão de associação preferencial das variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica na forma PKD1. Sugerimos que para confirmar as diferenças clínicas e os fatores epigenéticos associados a morbidade entre os portadores da forma PKD1 e PKD2 é necessário estudo longitudinal em maior número de famílias, aplicando uma metodologia semelhante à utilizada neste trabalho. Os achados confirmaram os descritos na literatura.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of the present study was to analyse the clinical factors associated to kidney failure and the genetic origin of the autosomal dominant polycystic kidney disease in two families, that presented subjective differences on the clinical manifestation when evaluated by the primary physician.

**Design:** descriptive study.

**Setting:** Genetic and Nephrology outpatient clinic of a regional hospital.

**Subjects:** Were included 65 individuals from two families, named as FAM1 and FAM2, followed from January 1996 to December 1999.

**Methods:** The diagnosis of the disease was confirmed by the presence of kidney cysts on ultrasonography and the genotype was determined by genetic linkage using polymorphic markers linked to PKD1 and PKD2 genes. The risk factors related to kidney failure studied were: hypertension, haematuria, urinary tract infection, urinary excretion of protein, renal size, hepatic cysts and nephrolithiasis. The results were presented as descriptive measures, frequency tables and logistic regression analysis.

**Results:** Of the 65 patients, 46 (70,8%) were from the FAM1 with median age of 34 (SD = 15,5 years) and 19 (29,2%) from the FAM2 with median age of 42,2 years (SD = 13,6 years). The genetic linkage demonstrated that the FAM1 was linked to PKD1 and the FAM2 was linked to PKD2. Hypertension occurred in 27 patients (58,7%) from FAM1 with median age of 33,6 years and in 9 patients (47,4%) in the FAM2 with median age of 41,3 years. There was not a significant statistical difference ( $P < 0.05$ ) in the frequency of risk factors for renal failure between PKD1 and PKD2 families but the regression analysis showed association of those risk factors with the former family and the hypertension was related at an earlier age in the PKD1 family.

**Conclusion:** Although there was not a statistical difference among the frequency of the risk factors studied between the PKD1 and PKD2 families, the hypertension started at an earlier age in the former and the risk factors showed a pattern of association to this family. Further studies are needed applying the same methodology to understand the epigenetic factors involved with the familial clinical differences in the ADPKD. The findings confirm previous published studies.

# 1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Policística Autossômica Dominante (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease-ADPKD) é uma doença sistêmica, caracterizada pela formação de cistos em órgãos intraductais, sendo o rim o mais comprometido quando de sua evolução.<sup>1,2</sup>

É uma das mais freqüentes desordens monogênicas na espécie humana. A prevalência estimada é de 1:1000 indivíduos e representa cerca de 8 a 10% dos casos de insuficiência renal crônica nos Estados Unidos e Europa.<sup>3</sup> No Brasil, de acordo com a literatura pesquisada, não foi possível ter conhecimento sobre a freqüência da doença na população.<sup>4-6</sup>

A herança autossômica dominante foi descrita inicialmente por Dalgaard em 1957. Este autor deu uma contribuição importante para o entendimento da história natural da doença e já observou que, aproximadamente, 50% dos pacientes evoluem para a insuficiência renal crônica.<sup>1</sup>

O diagnóstico da doença é realizado pela demonstração de cistos renais no exame ultrassonográfico, que podem já estar presentes na vida intra-uterina ou surgirem mais tarde, na infância ou na vida adulta. A presença de dois cistos renais (unilateral ou bilateral) em indivíduos de risco, com idade inferior a 30 anos, é suficiente para estabelecer o diagnóstico.<sup>7</sup>

Há, pelo menos, três genes envolvidos na doença, demonstrando heterogeneidade de locus, denominados PKD1, PKD2 e PKD3.<sup>8-10</sup> A forma PKD1 é a mais freqüente, ocorrendo em cerca de 85% das famílias européias, seguida da forma PKD2, em 15% das famílias.<sup>11-16</sup>

A doença apresenta heterogeneidade clínica intra e interfamiliar, sendo sugerido que a forma PKD1 tem a evolução mais precoce e mais severa da doença. Há evidências estatísticas dessa diferença nas famílias afetadas que, no entanto, não podem ainda ser aplicadas para os portadores de forma individual.<sup>6,17-24</sup>

O diagnóstico precoce tem sido considerado fator relevante para o tratamento preventivo, antes do aparecimento dos sinais clínicos da doença, particularmente relacionados às conseqüências clínicas da hipertensão arterial sistêmica.<sup>25</sup>

Admite-se, também, que existam genes e outros fatores modificadores epigenéticos que influenciam a evolução clínica e, na sua identificação, reside a maior importância das pesquisas clínicas e moleculares sobre a doença.<sup>26</sup>

As pesquisas sobre a origem e a evolução da ADPKD são amplas e o conhecimento dos aspectos mais relevantes e atuais são fundamentais para as estratégias de tratamento e prevenção, bem como para a proposta de novos estudos.

## 1.1 ASPECTOS GENÉTICOS

Reeders e colaboradores<sup>8</sup> demonstraram que o gene PKD1 está ligado a marcadores da região terminal do braço curto do cromossomo 16, na região do locus da alfa-hemoglobina. O gene foi clonado em 1994, a partir de um paciente com uma translocação cromossômica familiar 16;22.<sup>11</sup> O estudo do gene PKD1 e das mutações nas várias famílias tem sido dificultado pela presença de seqüências homólogas repetidas em outras regiões do cromossomo 16, denominadas áreas homólogas (HG).<sup>14</sup> Essas regiões duplicadas apresentam alta homologia com o gene PKD1 e geram transcritos poliadenilados. O gene PKD1 gera um transcrito de 14,148 bp com 46 exons em uma extensão de 52 kb de DNA. A maioria das mutações do gene foi detectada na região de cópia única, na região 3' do gene, com cerca de 3,5 kb de um transcrito total de 14,5 kb.<sup>12,14,27</sup>

O transcrito do gene PKD1 codifica uma glicoproteína denominada de policistina 1 de 4304 aminoácidos. A policistina tem múltiplos domínios transmembrana, uma região C-terminal citoplasmática e uma região N-terminal extracelular. A região N-terminal tem repetições ricas em leucinas já a região C-terminal apresenta repetições similares à imunoglobulina e 4 domínios homólogos à fibronectina, encontrado em muitas moléculas de adesão e receptores de superfície celular. Os achados sugerem uma atividade nas interações célula a célula, na adesão proteína-proteína e proteína-carbohidrato da matriz extracelular.<sup>14,28</sup>

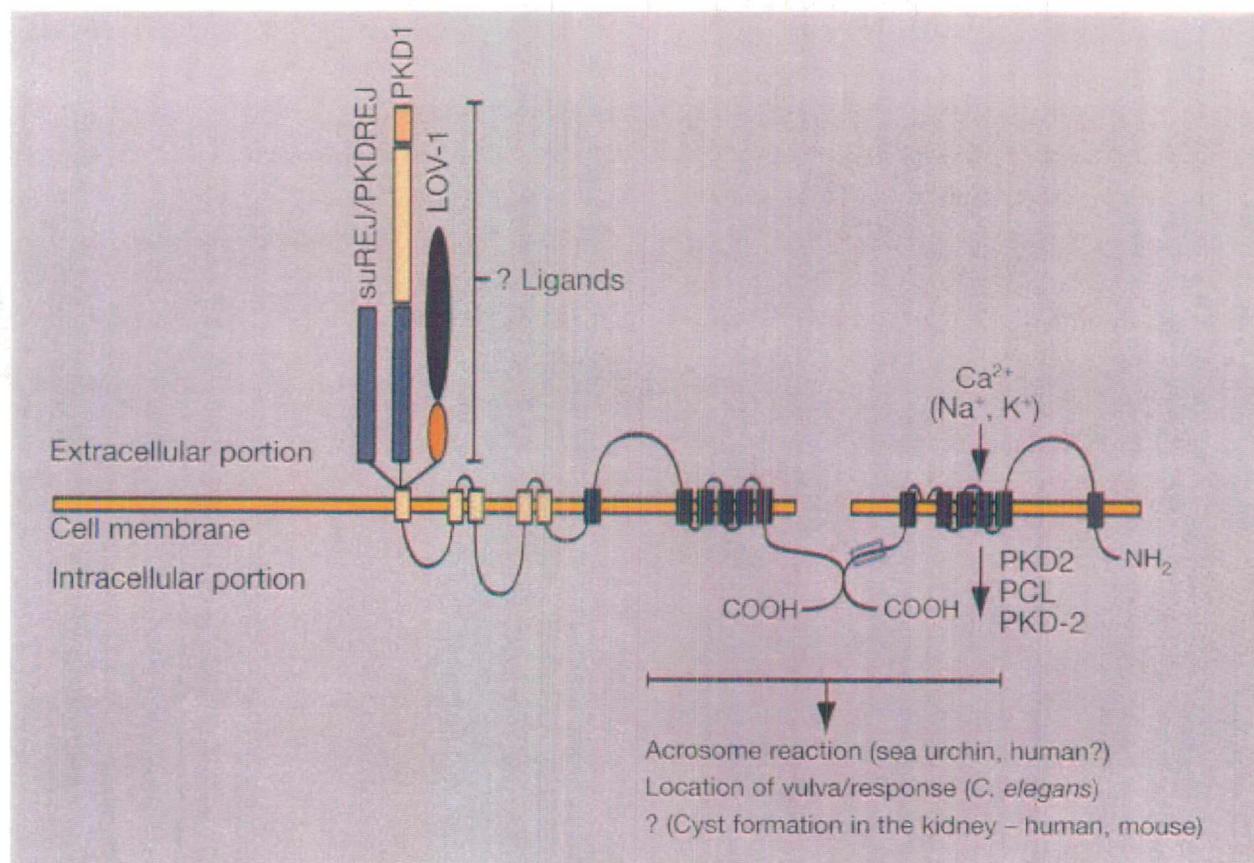
Os estudos de expressão do mRNA do gene PKD1 demonstraram expressão em vários tecidos de indivíduos adultos, com níveis altos no cérebro e moderados no rim. Ward e cols.<sup>29</sup> sugerem que o principal papel da policistina no rim é manter a diferenciação e a organização do epitélio renal desde a vida fetal até a vida adulta. Os autores demonstraram que a sua expressão está restrita às células epiteliais. Nos nefrons em desenvolvimento, expressa-se principalmente nos túbulos maduros, com menor expressão na cápsula de Bowman e ureter proximal. No rim fetal e adulto a expressão é persistente nos túbulos corticais, na alça de Henle e nos dutos coletores.<sup>29</sup>

Em 1988, Kimberling e cols.<sup>30</sup> relataram uma família, na qual o estudo molecular não demonstrou ligação ao gene PKD1. O novo gene não conhecido foi denominado, então, PKD2. Subseqüentemente, novas famílias PKD2 foram relatadas.<sup>9,31-35</sup>

O gene PKD2 foi localizado no braço longo do cromossomo 4, 4q21-q23, por Kimberling e cols. e Peters e cols., em 1993.<sup>9,31</sup> O gene, com 68 kb, foi clonado em 1996 por Mochizuki e cols.,<sup>32</sup> demonstrando regiões de homologia com o gene PKD1 e com o gene do canal de cálcio alfa-1E. Schneider e cols.<sup>36</sup> demonstraram que o gene PKD2 tem 15 exons. Forma a proteína, denominada policistina 2, com 968 aminoácidos, e que faz parte integrante da membrana celular. As regiões N e C terminais são citoplasmáticas, têm expressão no rim fetal e adulto, no ovário, testículo e intestino.<sup>32</sup> Qian e cols.<sup>37</sup> demonstraram que a ligação da região C-terminal da policistina 2 com a mesma região da policistina 1 sugere uma interação na cascata de sinalização celular induzida pelas duas proteínas, confirmada posteriormente.<sup>38,39</sup> A figura 1 representa uma das propostas do mecanismo de sinalização celular das policistinas 1 e 2.

Recentemente, várias famílias com ADPKD não ligadas ao gene PKD1 ou PKD2 foram descritas. A nova forma foi designada PKD3 e seu locus não é conhecido ainda.<sup>10,40</sup>

As mutações encontradas nos genes PKD1 e PKD2 têm sido diferentes nas várias famílias estudadas e não foram encontradas mutações preferenciais.<sup>41-43</sup> Mais de trinta e quatro mutações diferentes no gene PKD1 foram identificadas e mais de quarenta mutações diferentes foram descritas no gene PKD2.<sup>42,44-47</sup>



**FIGURA 1 – Proposta do mecanismo de sinalização celular induzida pela policistina 1 e policistina 2.**(Emmons SW e cols)<sup>39</sup>

O estudo das mutações do gene PKD1 é dificultado pelas áreas homólogas no cromossomo 16. A região duplicada estende-se do exon 1 até o exon 34 e inclui seus respectivos introns. A amplificação de exons dessa área leva à co-amplificação das outras regiões homólogas, produzindo vários produtos diferentes que impedem a análise de mutações pelos métodos da rotina diagnóstica. Desta forma, o método diagnóstico de escolha ainda é a análise de ligação, na qual é necessário o estudo de vários indivíduos afetados e normais de cada família. A principal vantagem clínica, no momento é reconhecer qual dos três genes está mutado.<sup>48-50</sup>

Também é possível, em alguns casos, a realização do Teste da Proteína Truncada (PTT), descrito por Peral e cols.<sup>44</sup> e utilizado por outros autores.<sup>51</sup> A análise da mutação específica ainda pertence à investigação científica.

O estudo das mutações do gene PKD2 também demonstrou que as mutações são diferentes nas várias famílias estudadas, sem correlação com as manifestações clínicas.<sup>42,52,53</sup> A análise das mutações desse gene é mais fácil por ter apenas 15 exons e não apresentar as regiões HG do gene PKD1. A maioria das mutações produz proteínas truncadas e o PTT pode ser utilizado para diagnóstico clínico.<sup>42,47,52,53</sup>

## 1.2 CISTOGÊNESE

Os cistos são as alterações estruturais mais frequentes na ADPKD e podem estar presentes em vários órgãos. São particularmente importantes os cistos renais, hepáticos, pancreáticos e ovárico.

Os cistos renais são formações diverticulares que se desenvolvem ao longo do nefro e, à medida que crescem, devido à hiperplasia polipóide da parede, vão perdendo a ligação tubular, tornando-se estruturas isoladas. São preenchidos por água e solutos que passam através do epitélio, e sofrem variação na composição de acordo com sua posição no nefro.<sup>54-57</sup>

Nesta doença, os genes mutados, direta ou indiretamente causam alteração da matriz extra celular, do crescimento celular e da função secretória do cisto renal de forma desordenada.<sup>55,57</sup> Os genes atuam também na matrix de todas as células epiteliais do corpo humano, produzindo alterações do tecido vascular, doença diverticular e formação de hérnias de forma difusa.<sup>58-60</sup>

No epitélio dos indivíduos afetados, observou-se que a bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase tem localização anormal, ficando no ápice celular ao invés da posição basolateral. Resulta num transporte contrário de sódio, ocorrendo maior entrada do que saída de líquido para o interior do cisto.<sup>54,58,61</sup> (Figura 2)

Também é descrita a presença de um fator de ativação do cisto (CAF) no interior do líquido cístico, que contribui para a progressão da doença, causando inflamação e fibrose intersticial.<sup>54,62-66</sup>

Em 1992, Reeders et al.<sup>67</sup> já observaram que menos de 10% de nefros, em um total de 1 milhão de nefros de cada rim, continham cistos mesmo na fase de função renal terminal. Sugeriram que a formação cística poderia ser conseqüente à homozigose da

mutação nos cistos, decorrente da mutação somática do alelo normal, semelhante ao mecanismo dos dois eventos descritos por Knudson<sup>68</sup> para o câncer.

Em 1996, Qian e cols.,<sup>56</sup> utilizando marcadores polimórficos do gene PKD1, demonstraram que o epitélio de cistos isolados era monoclonal, com perda da heterozigose do restante do tecido e que o alelo perdido fora o normal. O achado explicou, ao menos, um dos fatores da natureza focal da formação cística. Estudos subseqüentes obtiveram resultados semelhantes.<sup>57</sup> A mutação somática nos cistos pode ser diferente da mutação germinal no mesmo gene (PKD1 ou PKD2) ou ocorrer no gene que não apresenta a mutação germinal.<sup>69-71</sup> O estudo das mutações gênicas não permitiu ainda esclarecer como a mutação no gene PKD causa a formação de cistos.<sup>55</sup>

### 1.3 MANIFESTAÇÕES RENAIS

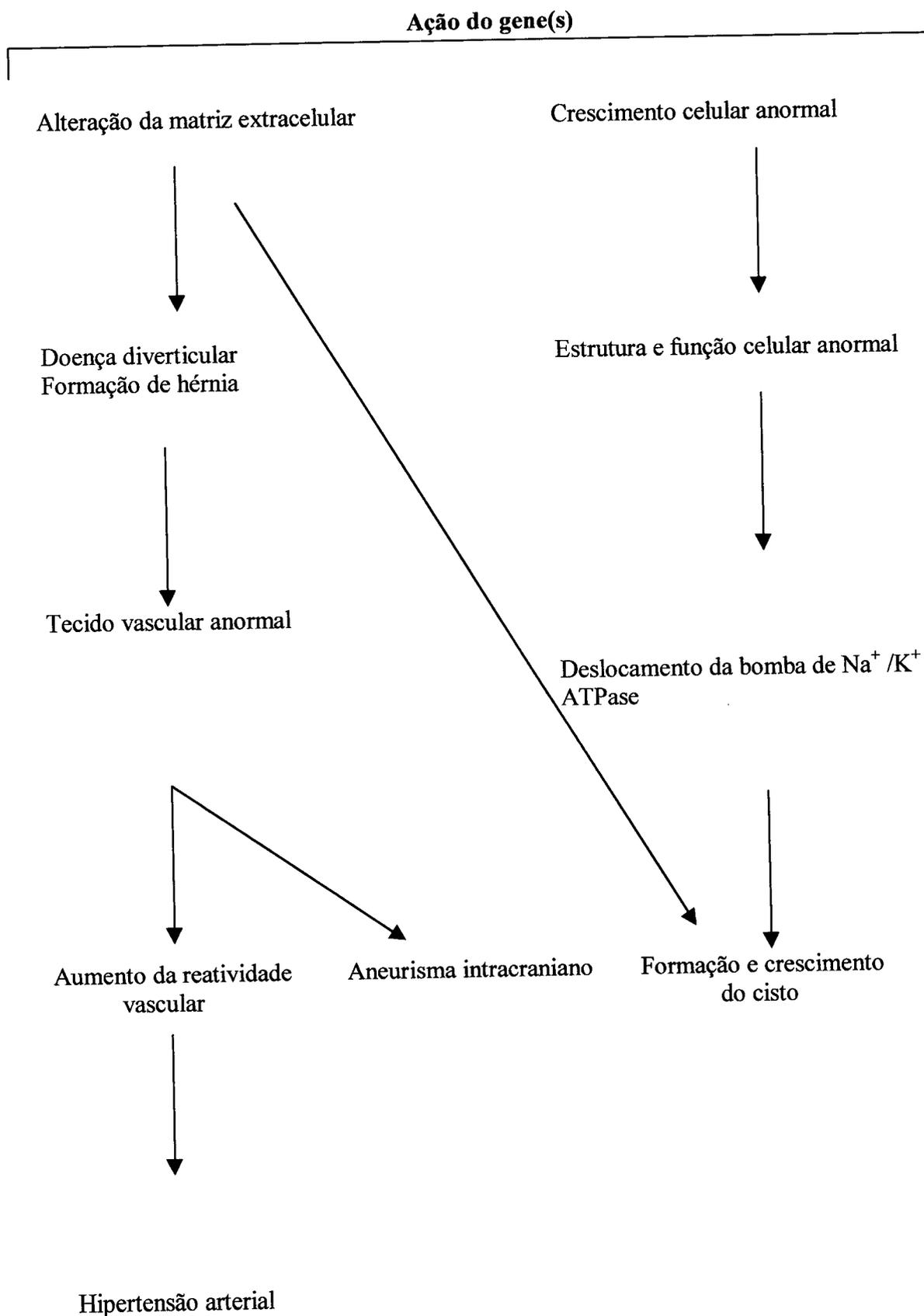
A principal alteração renal é na sua estrutura, devido à formação dos cistos, os quais variam em tamanho, número e aspecto.<sup>58</sup> Ocorre aumento do tamanho renal de forma assimétrica, podendo atingir até 8 kg de peso.<sup>2,72</sup>

Sob o ponto de vista funcional, o rim perde sua capacidade de concentração osmótica na fase inicial da doença.<sup>58</sup> Ocorre diminuição da excreção de citrato e há alteração da acidificação renal.<sup>73</sup>

São descritas pelo menos duas alterações endócrinas, ligadas aos rins: manutenção da secreção de eritropoetina pelas células remanescentes do rim afetado e aumento da secreção de renina.<sup>2,72,74</sup> Admite-se que os cistos renais provoquem compressão vascular extrínseca e conseqüente isquemia, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da secreção de renina.<sup>75-77</sup>

#### 1.3.1 Complicações

**Dor no flanco ou abdome** - é uma queixa freqüente, geralmente crônica, que ocorre devido ao tamanho dos cistos renais, em cerca de 60% dos portadores.<sup>2,72</sup> A dor aguda pode ocorrer devido à hemorragia dentro do cisto renal ou quando complicações como litíase renal ou infecção estiverem presentes.<sup>78-80</sup>



**Figura 2: Patogenia da Doença Renal Policística Autossômica Dominante (Adaptado de Gabow PA).<sup>2</sup>**

Pode ser tratada com repouso, administração de analgésicos e por descompressão cirúrgica dos cistos, como a decorticação cística e a nefrectomia.<sup>81,82</sup>

**Hipertensão arterial sistêmica** - é a mais freqüente complicação da doença.<sup>2,83,84</sup> Sua etiologia é controversa e o envolvimento da estrutura renal parece ter importante papel na patogênese.<sup>85-87</sup>

Incide com maior freqüência no sexo masculino e, nas mulheres, causa complicações durante a gestação.<sup>88-90</sup> Cerca de 30% das crianças e 60% dos adultos, com idade média de 31 anos, e com função renal normal apresentam hipertensão arterial sistêmica.<sup>72,76,88,91,92</sup>

O volume renal está mais aumentado, quando se comparam os indivíduos hipertensos com os normotensos, inclusive as crianças.<sup>72,91</sup>

Outros fatores parecem estar envolvidos na patogênese da hipertensão arterial, como a expansão do volume plasmático, aumento da resistência vascular renal e aumento da atividade da renina plasmática.<sup>74,93,94</sup> Alguns autores relatam altas taxas de peptídeo atrial natriurético, endotelina<sup>77,95</sup> e atividade diminuída da bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase nas células sanguíneas.<sup>96</sup>

Em geral, a hipertensão arterial sistêmica, não apenas na doença renal policística, mas em qualquer patologia renal, é o fator de risco mais importante para a progressão da insuficiência renal, contribuindo também para a morbidade cardiovascular.<sup>2,72,83,97,98</sup>

O tratamento efetivo da hipertensão arterial parece melhorar a evolução da doença. É recomendável a redução do sal na dieta e o uso de anti-hipertensivo, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina.<sup>92,99-101</sup>

**Hematúria** - representa ruptura dos cistos renais em continuidade com o trato urinário e pode ser decorrente de infecção urinária, nefrolitíase e esforço físico.<sup>73,102-106</sup>

A hematúria macroscópica em geral é auto-limitada e ocorre em 37% dos indivíduos em algum momento da vida. A hematúria microscópica ocorre em 25% dos indivíduos ADPKD e, como a hematúria macroscópica, ocorre mais no sexo masculino e está relacionada com a deterioração da função renal.<sup>103,105,107</sup>

O tratamento consiste em repouso, analgesia e correção de coagulopatia, se estiver presente.<sup>102,106</sup>

**Infecção urinária** - ocorre com frequência nos portadores de ADPKD, e no sexo masculino parece piorar a função renal.<sup>2,108</sup> Resulta, em geral, da ascensão de organismos gram-negativos ao trato urinário e pode ser tratada com antibióticos convencionais baseados no teste de sensibilidade.<sup>109,110</sup>

O diagnóstico da infecção do parênquima renal ou dos cistos pode ser difícil, se a bacteriúria estiver ausente.<sup>109,111</sup> O tratamento da infecção do cisto renal requer antimicrobiano lipossolúvel, como o sulfametoxazole-trimetoprim, cloranfenicol ou ciprofloxacina.<sup>112</sup> A drenagem cística é reservada para os pacientes que não respondem adequadamente aos antibióticos.<sup>113</sup>

**Os cálculos renais** são geralmente de ácido úrico, ocorrendo em aproximadamente 20% dos portadores. A etiologia parece ser multifatorial e não está completamente elucidada. A dilatação tubular e a estase urinária local podem contribuir para a formação do cálculo, bem como anormalidades metabólicas, como a hipocitraturia e a hiperuricosúria.<sup>73,108,114</sup>

Os cálculos localizam-se preferencialmente nas papilas e cálices renais. Devido à anatomia distorcida dos rins policísticos, o diagnóstico muitas vezes se torna difícil.<sup>73,107</sup>

O tratamento da litíase renal é o mesmo realizado na população em geral. A indicação de litotripsia e nefrolitotomia deve ser mais criteriosa devido à lesão renal pré-existente.<sup>114,115</sup>

**A insuficiência renal crônica** é a complicação mais séria desta doença e está associada aos seguintes fatores de risco:<sup>26</sup>

- Com referência ao genótipo, a forma PKD1 tem evolução mais progressiva que a forma PKD2, alta prevalência de hipertensão e risco aumentado de progressão para insuficiência renal crônica.<sup>24,26</sup>
- Sexo masculino apresenta evolução cinco anos mais precoce para a insuficiência renal do que o feminino.<sup>108,116</sup> Parece que ocorre o mesmo em relação à insuficiência renal crônica de origem não cística. Em ratos, a doença pode ser acelerada nas fêmeas, se administrada testosterona, e desacelerada nos machos, se esses forem castrados.<sup>117</sup>
- Em relação à idade do paciente, quanto mais cedo apresentarem-se as manifestações clínicas da doença, pior será o quadro evolutivo, pois, como foi demonstrado

previamente por Gabow e colaboradores, crianças com a doença intra-útero ou no primeiro ano de vida evoluem cedo para complicações e óbito.<sup>26</sup>

- A raça negra desenvolve insuficiência renal dez anos mais cedo do que os brancos, e os portadores de anemia falciforme são especialmente susceptíveis a desenvolver insuficiência renal crônica.<sup>58,108</sup>
- Três ou mais gestações e a presença de cisto hepático no sexo feminino são condições de agravo, independente da idade ou presença de hipertensão arterial sistêmica.<sup>90,118</sup>
- A proteinúria ocorre em um terço dos pacientes, geralmente é não nefrótica e contribui para a progressão da doença, promovendo o crescimento de cistos e inflamação intersticial em pequenos cistos que estão conectados aos glomérulos filtrantes. A síndrome nefrótica é rara ou indica outro tipo de doença renal, como a glomeruloesclerose focal, que é a glomerulopatia mais freqüentemente associada à ADPKD.<sup>119,120</sup>
- A hipertensão arterial sistêmica é considerada o fator de risco mais importante na evolução da insuficiência renal crônica. A infecção urinária e a hematúria também influenciam no curso da doença renal.<sup>26,121</sup>

**Tabela I - Fatores de risco mais frequentes para a insuficiência renal crônica na ADPKD.**

Gene PKD1
Manifestações clínicas precoces
Sexo masculino
Hipertensão arterial sistêmica
Aumento da massa do ventrículo esquerdo
Hematúria macroscópica
Rim aumentado de volume
Cisto hepático no sexo feminino
Infecção urinária no sexo masculino
Três ou mais gestações
Proteinúria

**Tabela II - Frequência das manifestações renais da ADPKD em adultos.**

<b>Manifestações renais</b>	<b>Frequência</b>
<b>Anatômicas</b>	
Cisto renal	100%
Adenoma renal	21%
Calcificação de cisto	comum
<b>Funcionais</b>	
Diminuição da capacidade de concentração	Potencialmente todos os adultos
Diminuição da excreção de citrato	67%
Alteração da acidificação renal	desconhecida
<b>Hormonais</b>	
Aumento da produção de renina	Provavelmente todos os adultos Hipertensos
Manutenção da produção de eritropoietina	Provavelmente todos os pacientes com insuficiência renal crônica
<b>Complicações</b>	
Hipertensão arterial	>80% dos pacientes com insuficiência renal crônica
Hematúria	50%
Dor aguda ou crônica	60%
Infecção do trato urinário	comum
Nefrolitíase	20%
Nefromegalia	100%
Insuficiência renal crônica	45% dos pacientes com a idade média de 60 anos

Modificado de Gabow PA e colaboradores, 1993 <sup>2</sup>

## 1.4 MANIFESTAÇÕES EXTRA-RENAIS

As manifestações císticas também são detectadas no fígado, ovário, útero, epidídimo, pâncreas, baço, esôfago, pulmão, tireóide e sistema nervoso central.<sup>2</sup>

### 1.4.1 Manifestações gastrointestinais

Os cistos hepáticos são a principal manifestação extra-renal da ADPKD com prevalência variando de 10% à 88%.<sup>122-126</sup> A função hepática é normal e o parênquima hepático está preservado na maioria dos portadores.<sup>127-129</sup>

O aparecimento dos cistos hepáticos aumenta com a idade. Estão presentes em 10 a 17% dos pacientes com idade inferior a 40 anos e em 70 a 75% dos pacientes com idade superior a 60 anos.<sup>1,126,129</sup>

Quanto mais severa for a doença cística renal mais grave será a doença cística hepática. Os cistos hepáticos são encontrados em 60 a 75% dos pacientes ADPKD com insuficiência renal crônica.<sup>123,130</sup>

A prevalência de cisto hepático é igual no sexo masculino e feminino, embora cistos numerosos e volumosos ocorram principalmente em mulheres com múltiplas gestações ou expostas a hormônio feminino exógeno.<sup>122,131</sup>

As complicações hepáticas, como infecção dos cistos, compressão de estruturas biliares ou vasculares por cisto dominante único ou por múltiplos cistos ocorrem em 5 a 10% dos pacientes.<sup>130,132,133</sup>

O tratamento consiste no uso de antibiótico lipossolúvel associado à drenagem do cisto infectado. Nos casos de complicações decorrentes apenas do processo de compressão, a drenagem percutânea ou a ressecção através de laparoscopia está indicada.<sup>128,130,133-136</sup>

O aparecimento de cisto pancreático foi relacionado com o aumento da idade, com o sexo feminino e ao tipo de mutação. Foi descrito geralmente em pacientes com a forma PKD1.<sup>137</sup>

Os cistos pancreáticos são incomuns na ADPKD e não parecem contribuir para a mortalidade e morbidade.<sup>137</sup> Estudos realizados através de necropsia sugerem uma prevalência de 9%.<sup>138,139</sup>

Há maior prevalência da doença diverticular do cólon na ADPKD do que na população em geral. Não se sabe se a doença diverticular resulta de expressão gênica anormal ou é devida ao aumento da pressão intra-abdominal.<sup>113,140-142</sup>

### 1.4.2 Manifestações cardiovasculares

As anormalidades cardíacas valvulares compreendem o prolapso de válvula mitral, aórtica e tricúspide.<sup>143-146</sup> Outras anormalidades vasculares têm sido relatadas como o aneurisma torácico, ilíaco, aórtico abdominal e de artéria coronariana.<sup>147-150</sup>

O aneurisma intra craniano ocorre na artéria cerebral média, na maioria dos casos.<sup>138,139,151-154</sup> Sua incidência é de 5 a 11% nos portadores ADPKD e aumenta quando estes apresentam história familiar de aneurisma intra craniano.<sup>155-157</sup>

A freqüência com que os aneurismas se rompem parece ser igual à da população em geral, porém ocorre mais precocemente nos portadores da Doença Renal Policística.<sup>158</sup>

Outras complicações cerebrais, como a hemorragia cerebral hipertensiva, isquemia cerebral e infarto devem ser consideradas quando se avalia um evento neurológico em paciente ADPKD.<sup>158,159</sup>

**Tabela III - Freqüência das manifestações extra-renais da ADPKD em adultos**

Manifestações extra-renal	Freqüência
<b>Gastrointestinal</b>	
Cisto hepático	50%; aumenta com a idade
Cisto pancreático	10%
Divertículo do cólon	80% dos pacientes com insuficiência renal crônica
<b>Cardiovascular</b>	
Anormalidade valvular	26%
Aneurisma intracraniano	5-10%
Aneurisma da aorta	desconhecida
<b>Genital</b>	
Cisto ovariano	desconhecida
Cisto testicular	desconhecida
Cisto de vesícula seminal	desconhecida
<b>Outros</b>	
Cisto aracnóide	5%
Cisto pineal	rara
Cisto esplênico	rara

Modificado de Gabow et al, 1993<sup>2</sup>

## 1.5 DIAGNÓSTICO

Os métodos diagnósticos por imagem mais frequentes são: o ultra-som, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.<sup>104,107,160-162</sup>

O ultra-som é o exame complementar mais utilizado devido à sua alta sensibilidade, por não usar radiação ou contraste, e devido ao seu baixo custo.<sup>7,137,160</sup>

Segundo Ravine e colaboradores, embora não haja um número específico de cistos renais para se fazer o diagnóstico, consideram critério positivo a presença de, no mínimo, dois cistos em cada rim, em pessoas com mais de 30 anos e história familiar.<sup>7</sup>

Em caso de cistos renais bilaterais, o diagnóstico diferencial inclui doença renal autossômica recessiva em crianças, cistos renais múltiplos, esclerose tuberosa e a síndrome de von Hippel-Lindau.<sup>2,163</sup>

A tomografia computadorizada com contraste pode ser utilizada para detectar pequenos cistos e cálculos, como também para diferenciá-los de outras condições, como tumor ou calcificação da parede do cisto.<sup>161,162</sup>

A ressonância magnética é a técnica de escolha para o diagnóstico de aneurisma cerebral.<sup>107</sup>

O diagnóstico da doença pode ser realizado antes do aparecimento dos cistos, mesmo na vida perinatal, através da análise de ligação com os marcadores do gene PKD1 e PKD2 ou análise de mutação dos genes da policistina 1 e 2.<sup>49,164-166</sup> Este exame tem sido utilizado para definir o tipo de mutação gênica em PKD1 e PKD2, no diagnóstico pré-sintomático da doença, no aconselhamento pré-natal e para a seleção de prováveis doadores de rim para transplante renal.<sup>3,19,48,167,168</sup>

## 1.6 PROGNÓSTICO

Alguns autores sugeriram a ocorrência do “imprinting”gênico na ADPKD como fator prognóstico. Em algumas famílias, o início precoce e severo da doença esteve mais

relacionado com a transmissão materna, principalmente no tipo PKD1. Este fenômeno ainda não apresenta evidências conclusivas. <sup>20,24,91,169</sup>

A hipertensão arterial, além dos efeitos na sobrevida renal, também tem importante papel na sobrevida dos portadores da doença. É consenso entre os autores que a hipertensão arterial deve ser pronta e efetivamente tratada a fim de se evitar complicações vasculares. <sup>74,85,98,101,170,171</sup>

Os portadores de ADPKD com insuficiência renal crônica têm melhor sobrevida em diálise do que os pacientes em geral. <sup>26,172,173</sup> Fatos que têm sido postulados, mas não provados, incluem melhor preservação da função renal residual, hipertensão arterial menos severa e menor grau de anemia nos indivíduos portadores de ADPKD. <sup>173</sup>

Vários estudos mostram que pacientes, com ou sem ADPKD, têm similar sobrevida, após transplante renal. Complicações por infecção predominam nas fases iniciais, enquanto complicações cardiovasculares ocorrem mais tardiamente. <sup>174</sup> Estudos mais recentes mostram que a mortalidade cardiovascular foi maior em pacientes ADPKD e em pacientes diabéticos quando em uso de azatioprina. <sup>143</sup>

A doença diverticular do cólon pode levar à perfuração intestinal e ocorre, geralmente, três meses após o transplante. Parece ser secundária ao quadro de imunossupressão. <sup>141,142,175</sup>

Florijn e colaboradores <sup>176</sup> relataram que a mortalidade dos pacientes ADPKD esteve aumentada 1,6 vezes mais do que na população em geral e foi independente do sexo e progenitor transmissor. A faixa etária compreendida entre 50 e 59 anos foi a mais atingida.

Em pacientes ADPKD, a mortalidade é primariamente devida a complicações infecciosas e cardiovasculares. As anormalidades extra-renais contribuem menos para a mortalidade. <sup>138,146,176</sup>

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar a associação de variáveis clínicas para insuficiência renal crônica e a origem da mutação gênica em duas famílias portadoras de Doença Renal Policística Autossômica Dominante, que expliquem as diferenças clínicas subjetivas ao diagnóstico, contribuindo com o entendimento dos fatores que influenciam a variabilidade intra e interfamiliar.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Identificar possíveis fatores epigenéticos nas manifestações clínicas intra e interfamiliar;
2. Identificar diferenças genéticas;
3. Explorar associações entre alterações clínicas e genéticas;
4. Verificar a efetividade do diagnóstico e da investigação da ADPKD nas famílias estudadas.

## 3 MÉTODO

O presente trabalho é um estudo descritivo da Doença Renal policística Autossômica Dominante, realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. Os participantes foram atendidos no ambulatório de Genética Clínica e Nefrologia, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999.

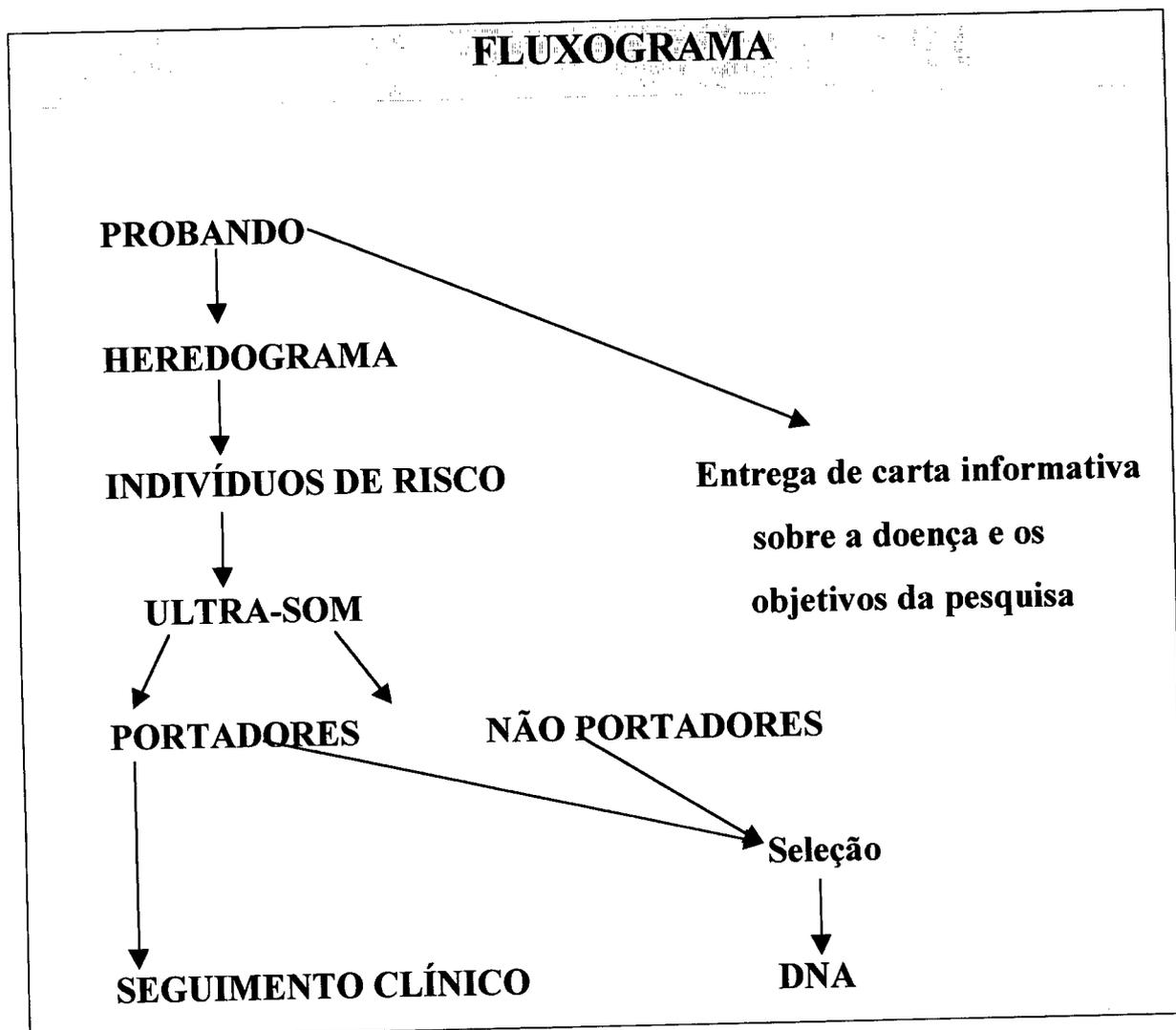
### 3.1. Participantes

Participaram do estudo 10 famílias portadoras da Doença Renal Policística Autossômica Dominante, num total de 326 indivíduos de risco. Foram selecionadas duas famílias que, na avaliação clínica subjetiva, sugeriam diferenças na expressão clínica em relação ao comprometimento renal.

As duas famílias, de raça branca, foram designadas como FAM1 e FAM2, sendo a primeira de origem Germânica, proveniente da cidade de Alfredo Wagner, e a segunda de origem Portuguesa, proveniente da cidade de Tijucas, ambas do Estado de Santa Catarina. Foram estudadas três gerações de cada família e considerado indivíduo de risco todo aquele que tinha progenitor afetado pela doença.

Participaram da FAM1 143 indivíduos de risco e 42 indivíduos de risco da FAM2, num total de 185 indivíduos.

Um fluxograma ilustrando o método de escolha dos portadores da doença está representado abaixo. (Figura 3)



**Figura 3- Fluxograma- seleção dos indivíduos de risco**

### 3.2. Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através da anamnese, heredograma, exame físico e solicitação de exames laboratoriais e radiológicos. Os dados foram transportados para uma ficha de protocolo clínico ( Anexo 1), ficha de evolução clínica ( anexo 2) e posteriormente submetidos à análise estatística.

Para **critério de inclusão**, o participante foi considerado portador da doença quando o resultado de seu ultra-som renal preenchia os critérios diagnósticos de Ravine.<sup>7</sup>

- presença de no mínimo dois cistos renais ( unilateral ou bilateral ) nos indivíduos de risco com menos de 30 anos.
- presença de dois cistos em cada rim nos indivíduos com idade entre 30 a 59 anos.
- presença de quatro cistos em cada rim nos indivíduos com mais de 60 anos.

### **3.3. Variáveis de estudo**

Foram considerados fatores de risco para insuficiência renal crônica:

#### **1. Idade**

Os participantes foram agrupados conforme a idade, em cinco faixas etárias:

1<sup>a</sup> faixa etária de 0 a 14 anos

2<sup>a</sup> faixa etária de 15 a 25 anos

3<sup>a</sup> faixa etária de 26 a 35 anos

4<sup>a</sup> faixa etária de 36 a 45 anos

5<sup>a</sup> faixa etária de 46 a 55 anos

6<sup>a</sup> faixa etária de 56 a 65 anos

#### **2. Sexo**

Os participantes foram estudados, segundo a classificação do sexo, em masculino e feminino.

#### **3. Hipertensão arterial sistêmica**

Os participantes foram considerados hipertensos quando a pressão arterial sistólica foi igual ou maior que 140 mmHg e a pressão diastólica igual ou maior que 90 mmHg, ou quando estavam em uso de medicação anti-hipertensiva.<sup>101</sup>

A pressão arterial sistêmica foi aferida em pelo menos duas ocasiões diferentes pelo pesquisador, com o participante em posição deitada, sentada e supina, utilizando aparelho de mercúrio.

#### **4. Infecção urinária**

O diagnóstico foi realizado com cultura de urina, mostrando o valor igual ou maior a  $10^2$  unidades formadoras de colônias(UFC) por ml de um uropatógeno *enterobacteriaceae*, ou igual, ou maior a  $10^5$  UFC por ml de outra bactéria patogênica isolada.

A história prévia de cistite, pielonefrite ou infecção de cisto renal também foi considerada como achado positivo.

#### **5. Cisto hepático**

Presença de um ou mais cistos ao ultra-som.

#### **6. Hematúria**

Considerou-se hematúria macroscópica quando o paciente observou a presença de sangue na urina, e hematúria microscópica, a existência de 5 ou mais hemácias por campo no sedimento urinário.

#### **7. Rim aumentado de volume**

Quando o rim se apresentava aumentado ao ultra-som, com mais de  $42 \text{ cm}^2$  e palpável ao exame físico.

#### **8. Proteinúria**

Valor superior à 150 mg de proteína na urina de 24 horas.<sup>120</sup>

Não foi possível quantificar a albumina urinária, por ser um exame não realizado no Hospital Universitário, UFSC.

#### **9. Litíase do trato urinário**

Foi considerado positivo quando houve evidência de litíase do trato urinário no exame radiológico (USG, RaioX, pielografia e tomografia) ou história prévia de eliminação de cálculo.

#### **10. Disfunção renal e Insuficiência renal Crônica**

Neste trabalho, dois exames laboratoriais foram utilizado para avaliar a função renal. A concentração sérica de creatinina, cujo valor normal de referência variou entre 0,6-1,2

mg/dl e o clearance endógeno de creatinina, calculado segundo a fórmula de Schwartz,<sup>177</sup> cujo valor variou de 70 a 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Foi considerada disfunção renal quando a creatinina sérica foi superior a 1,2 mg/dl e o clearance de creatinina inferior a 70 ml/min. E insuficiência renal crônica quando o paciente iniciava tratamento dialítico.

## 11. Dislipidemia

Foram considerados valores ideais o colesterol total abaixo de 200 mg/dl; LDL abaixo de 130 mg/dl; HDL acima de 35 mg/dl; triglicerídeos abaixo de 200 mg/dl.

## 12. Obesidade

O peso dos indivíduos foi realizado através do índice de massa corpórea (IMC,) que é calculado dividindo-se o peso, expresso em quilogramas, pela altura, expressa em metros e elevada ao quadrado.  $IMC = \frac{\text{Peso (em kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (em metros)}}$

Foi considerado normal, para adultos com menos de 40 anos, um IMC de 20 a 25 kg/m<sup>2</sup>, e até 27kg/m<sup>2</sup> para indivíduos com idade superior a 40anos.<sup>178</sup>

## 3.4. Ultra-sonografia abdominal

A ultra-sonografia abdominal foi realizada com a finalidade de pesquisar a presença de cistos em todos os órgãos internos. A dimensão do rim, o número e o tamanho dos cistos nos órgãos internos foram pesquisados. Para a realização do exame foi solicitado jejum de 12 horas aos participantes do estudo.

O exame foi realizado por um médico radiologista e conferido por outro, radiologistas da Divisão de Radiologia do Hospital Universitário-UFSC.

O aparelho de ultra-som utilizado apresentava transdutor setorial de 3,5 MHz, escala cinza, com scanner acoplado, imagem bidimensional, dinâmica, em tempo real e de alta resolução.

### 3.5. Investigação molecular

O método de investiga o escolhido foi a análise de liga o com marcadores dos genes PKD1 e PKD2 para identificar a origem gênica da doença nas famílias selecionadas.

A investiga o molecular foi realizada em três etapas:

**1<sup>a</sup> Etapa:** Após explica o do método e das possíveis vantagens para as famílias, foi realizada sele o que permitisse o estudo de haplótipos em indivíduos afetados e não afetados. Participaram cônjuges, irmãos e filhos afetados e não afetados.

Foram selecionados 14 indivíduos da FAM1 e 11 indivíduos da FAM2.

**2<sup>a</sup> Etapa:** Isolamento do DNA de leucócitos de sangue periférico, realizado no laboratório de Citogenética Humana do Hospital Universitário- UFSC, seguindo o método descrito por Miller e colaboradores.<sup>179</sup>

Para a extra o do DNA foram colhidos 10 mL de sangue periférico com anticoagulante e o procedimento foi realizado logo após a coleta. As amostras foram transferidas para um tubo do tipo "Falcon", com capacidade de 50 mL. A seguir, foram adicionados 35 mL de tampão de lise de hemácias (155 mM NH<sub>4</sub>Cl; 10 mM KHCO<sub>3</sub>; 1 mM EDTA pH 7,4). Os tubos foram agitados durante cerca de 30 segundos e, depois, permaneceram em repouso por 5 minutos. Foram, então, centrifugados por 10 minutos, a 1500 rpm (centrífuga CELME®). O sobrenadante foi desprezado em uma soluço de hipoclorito de sódio. O sedimento foi ressuspensado com 3 mL de tampão de lise nuclear (10 mM Tris-HCl; 400 mM NaCl; 2 mM EDTA pH 8,2) e homogeneizado com vortex. A seguir, foram adicionados 100 L de proteinase K (Sigma) e 150 L de SDS 20%. O tubo foi agitado levemente e incubado a 37<sup>o</sup>C por um período de 24 horas. Depois, foi adicionado 1 mL de NaCl saturado (6M) na temperatura ambiente. O tubo foi agitado vigorosamente por 15 segundos e centrifugado por 15 minutos a 2500 rpm. O sedimento foi transferido para outro tubo e o DNA foi precipitado com 2 volumes de etanol absoluto. O DNA foi então coletado com uma alça de vidro descartável e dissolvido em um novo tubo contendo 500  L de TE (10 mM Tris base; 1mM EDTA). Os tubos foram incubados em banho maria a 65<sup>o</sup>C por 30 minutos para a dissolu o do DNA. A seguir, o DNA isolado foi mantido a -20<sup>o</sup>C, até a análise molecular.

**3ª Etapa:** A análise molecular foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Unidade de Genética Médica do St. George's Hospital Medical School da Universidade de Londres, pela orientadora do trabalho em cooperação com o Dr. Steve Jeffery, responsável pelo serviço e pesquisador da mesma linha de pesquisa.

Foi realizada análise de ligação para os genes PKD1 e PKD2, através do estudo dos haplótipos de cada indivíduo. A amplificação dos marcadores no DNA genômico foi realizada com a Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction - PCR). Foram utilizados oligonucleotídeos que amplificam regiões contendo sequências repetitivas CA, ligadas aos "loci" dos genes PKD1 e PKD2. Os oligonucleotídeos foram adquiridos da Genosys ®. O termociclador utilizado foi o PTC200 da MJ Research ®.

Para o locus PKD1 (16p13.3) foram utilizados os oligonucleotídeos: KG8 ( intra gênico), CW4AC2.5(AC2.5) e SW7(SM7) que flanqueiam o gene e têm frequência de recombinação zero.

Para o locus PKD2 (4q21-23) foram utilizados os oligonucleotídeos D4S1534, D4S423 e D4S231. O gene PKD2 está localizado entre D4S423 (telomérico) e D4S1534/231 (centroméricos), em um intervalo de 1,5 cM.<sup>9</sup>

As características de cada oligonucleotídeo estão descritas nas Tabelas IV e V. As soluções de amplificação estão descritas na tabela VI.

Todas as amplificações foram realizadas com o primeiro ciclo de 95° C durante 1 minuto, seguido de um tempo de espera a 80° C para a adição da enzima Taq DNA Polimerase (Red Hot ®), reiniciando com um ciclo de 94° C por minuto, um ciclo final de extensão de 10 minutos a 72° C e 25 ciclos de anelamento, como descrito na Tabela VII.

**Tabela IV - Características dos marcadores.**

Nome do Marcador	Alelos Descritos	Comprimento ( bp )	Heterozigose Esperada	Referências
KG8	8	116 a 130	0.51	Snarey e cols, <sup>16</sup>
SM7	11	81 a 107	0.62	Harris e cols, <sup>165</sup>
CW4AC2.5	10	154 a 170	0.79	Thompson e cols, <sup>180</sup>
D4S1534	6	146 a 158	0.76	CEPH MAP, <sup>11</sup>
D4S423	9	103 a 125	0.82	Peters e cols, <sup>9</sup>
D4S231	7	154 a 167	0.71	Peters e cols, <sup>9</sup>

**Tabela V - Seqüência dos iniciadores utilizados no PCR.**

Nome do Marcador	Iniciador dianteiro	Iniciador reverso
KG8	5'GTCCCAGGGTGGAGGAACGTG	5'GCAGGACAGCCAGCTCCGAG
SM7	5'ACAAGAGTGAATCTCTGACAG	5'ACATATGTAGTCTTCTGCAGG
AC2.5	5'AAGGCTGGCAGAGGAGGGA	5'CTAATCGGCGGCGAGCTCTA
D4S1534	5'ATTCAGTTTCAGCCCAT	5'ACCAGCCCAAGGTAGAGG
D4S423	5'TTGAGTAGTTCCTGAAGC	5'CAAAGTCCTCCCATCTTGAGTG
D4S231	5'ATTCAGTTTCAGCCCAT	5'ACCAGCCCAAGGTAGAGG

**Tabela VI – Solução de amplificação.**

SOLUÇÕES	1 x (µL)
dNTPs 2mM	1,5 µL
Tampão de PCR 10 x	1,5 µL
MgCl <sub>2</sub> 15 mM	1,5 µL
Oligonucleotídeo 1	1,5 µL
Oligonucleotídeo 2	1,5 µL
Taq DNA Polimerase (5 U/µL)	0,04 µL
Água estéril	até completar 14 µL
DNA genômico	1 µL completando 15 µL

**Tabela VII- Condições do PCR**

Nome do Marcador	Temperatura de Desnaturação	Temperatura de Anelamento	Temperatura de Extensão
KG8	94° C-1 minuto	65° C- 1 minuto	72° C- 1 minuto
SM7	94° C- 1 minuto	60° C- 1 minuto	72° C- 30 segundos
AC2.5	94° C- 1 minuto	57° C- 1 minuto	72° C-30 segundos
D4S1534	94° C- 1 minuto	55° C- 30 segundos	72° C-1 minuto
D4S423	94° C- 1 minuto	55° C- 30 segundos	72° C-1 minuto
D4S231	94° C - 1 minuto	55° C-30segundos	72° C – 1 minuto

O produto da amplificação foi analisado em gel de poliacrilamida (PAGE) a 10% 5 mL 5x TBE; 6,25 mL acrilamida (Sigma); 70 µl persulfato de amônia (Sigma) a 25%; 70 µl TEMED (Sigma). O tempo de eletroforese do gel foi o seguinte: KG8 = 2 horas e trinta minutos; SM7 = 3 horas; AC2.5 = 3 horas e 30 minutos; D4S231 = ; D4S1534 = ; D4S423 = . O gel foi corado com prata nas seguintes condições: o gel foi transferido do aparato para uma solução de etanol a 10% e ácido acético a 0,5% durante 3 minutos; a seguir, a solução foi desprezada e o gel foi incubado em uma solução aquosa de nitrato de prata durante 15 minutos; a solução foi desprezada e o gel lavado com água, sendo incubado com uma solução de hidróxido de sódio a 1,5% e formaldeído a 0,15% durante 20 minutos; o gel foi fixado em carbonato aquoso de sódio a 0,75%. O gel foi, então, analisado sob luz fluorescente, para análise dos haplótipos.

### **3.6. Análise dos dados**

#### **3.6.1 Análise do estudo clínico**

Os dados foram analisados conforme os resultados obtidos através do protocolo (Anexo 1), ficha de evolução clínica contendo os resultados da última consulta (Anexo 2) e resultados da análise de ligação molecular.

Os resultados obtidos do protocolo foram estruturados em uma base de dados, utilizando-se o software Excel, MSOffice 7,0<sup>®</sup>. A análise estatística dos dados foi realizada com a utilização do software Estatística 5,0<sup>®</sup> Copyright StatSoft Inc 1998.

Os procedimentos estatísticos utilizados foram: medidas descritivas (média, desvio padrão), tabelas de frequência, gráficos e análise de correspondência múltipla (ACM). Esta análise foi realizada em amostra pareada, com seleção de 18 indivíduos da FAM1 e igual número da FAM2, conforme sexo, idade e variáveis clínicas para insuficiência renal crônica.

A análise de correspondência múltipla é uma técnica descritiva/exploratória, que possibilita analisar variáveis categóricas, dispostas em tabelas de contingência, de onde podem surgir padrões de associações de variáveis. Não existem testes de significância estatística que sejam habitualmente aplicados para os resultados da análise de correspondência. O propósito primário desta técnica é produzir uma representação gráfica

simplificada de dados dispostos em uma ampla tabela de frequências (Tabela de Burt).<sup>181,182</sup>

### 3.6.2 Análise do estudo molecular- análise de ligação

Na análise de ligação entre dois loci existem duas hipóteses básicas a serem testadas: recombinação ao acaso e ligação. Para este trabalho, foi utilizado o método dos valores LOD (Z) para estimar as frações de recombinação  $\theta$  entre o locus PKD1 e os marcadores KG8, SM7 e CW4AC2.5 e o locus PKD2 e os marcadores D4S1534, D4S423 E D4S231. Calculou-se uma série de proporções de probabilidades (chances relativas) em vários valores possíveis de  $\theta$ , desde  $\theta = 0,0$  (nenhuma recombinação) até  $\theta = 0,50$  (distribuição aleatória). As probabilidades computadas geralmente expressaram-se como o  $\log_{10}$  desta proporção, sendo denominadas valores LOD (logaritmo de chance). Um valor de LOD maior que zero é uma evidência a favor de ligação e um valor negativo é uma evidência contra a ligação. Um valor LOD maior que 3,0 é considerado como evidência de ligação, ou seja, a probabilidade a favor da ligação é 1000 vezes maior que a probabilidade contra a ligação, sugerindo, por exemplo, a localização de um gene no genoma.

O cálculo dos valores LOD foi realizado no programa MLINK, LINKAGE 5.03® (Lathrop e cols., 1984).

Neste trabalho, o programa MEGABASE/PKD descrito por Fenton & Sandkuijl,<sup>183</sup> operando no sistema MS-DOS, foi utilizado para armazenar os dados clínicos e os dados dos marcadores para serem submetidos à análise de ligação. Este programa tem sido utilizado para minimizar a análise de ligação e para o cálculo de risco em indivíduos em risco nas famílias afetadas pelo ADPKD. Cada família deste trabalho recebeu um número de registro e os dados de cada um dos indivíduos de cada família foram registrados separadamente, com o preenchimento dos dados clínicos padronizados no programa, assim como os resultados moleculares. No registro da categoria relacionada à condição clínica dos indivíduos constaram: 1) normal: cônjuge não afetado = normal; 2) afetado: diagnóstico confirmado por ultrassonografia (US) renal = risco “a priori” de 100%; 3) <20 ou ?: idade inferior a 20 anos ou diagnóstico desconhecido = risco “a priori” de 50%; 4) 20 – 30: indivíduos entre 20 e 30 anos com US negativo = risco “a priori” de 15%; 5) > 30: acima de 30 anos com US negativo = risco “a priori” = 5%. Os heredogramas de cada família com seus haplótipos foram realizados pelo programa. Os programas utilizados são

de propriedade da Unidade de Medicina Molecular do St. George's Hospital Medical School, da London University, Londres, UK.

## **4. RESULTADOS**

No período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999, foram estudadas dez famílias portadoras de Doença Renal Policística Autossômica Dominante, num total de 326 indivíduos de risco para a doença.

Foram selecionadas duas famílias que, na avaliação clínica subjetiva, sugeriam diferenças na expressão clínica da doença, sendo designadas de FAM1(família 1) e FAM2 (família 2).

Participaram da FAM1 143 indivíduos de risco, sendo confirmada a doença em 46 deles; participaram 42 indivíduos de risco, da FAM2, sendo confirmada a doença em 19 deles.

Os total de portadores da doença nas duas famílias foi de 65 indivíduos.

Neste trabalho, foram analisados os resultados obtidos através de um protocolo clínico ( Anexo1 ), ficha de evolução clínica ( anexo 2) e os resultados obtidos da análise de ligação.

### **4.1. Resultados obtidos através do protocolo e ficha de evolução clínica**

Os resultados foram analisados em relação às frequências dos dados coletados das duas famílias, em forma de análise descritiva e comparativa.

Na análise estatística adotou-se um nível de significância de 0,05 em relação ao número de variáveis testadas.

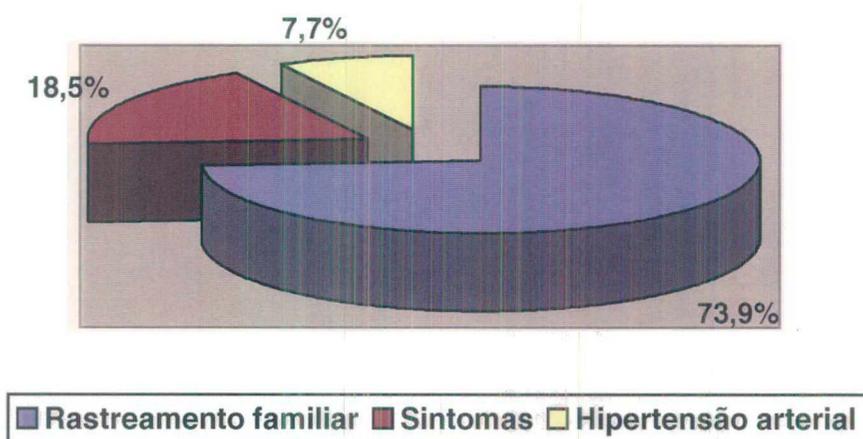
#### **4.1.1. Análise Descritiva**

##### **4.1.1.1. Motivo da consulta médica**

O motivo que determinou a consulta médica nos indivíduos, nas duas famílias, foi: o rastreamento familiar da doença, em 48 (73,9%); sintomas clínicos gerais (Anexo1) em

12 (18,5%) e história de hipertensão arterial sistêmica em 5 (7,7%), que esteve presente apenas nos indivíduos da FAM1. (Figura 4)

O diagnóstico da doença foi realizado pela primeira vez em 24 (52,2%) dos indivíduos da FAM1 e em 14 (73,7%) dos indivíduos da FAM2.



**Figura 4 - Distribuição das frequências do motivo da consulta médica nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99**

#### 4.1.1.2. Idade e sexo

Nos 46 portadores da FAM1, a idade média ao diagnóstico da doença foi de 34 anos e o desvio padrão de 15,5 anos, variando de 1 a 61 anos. A idade média dos 20 (43,5%) indivíduos do sexo feminino foi de 30,7 anos e a idade média dos 26 (56,5%) do sexo masculino foi de 36,6 anos.

Nos 19 portadores da FAM2, a idade média ao diagnóstico foi de 42,2 anos e o desvio padrão de 13,6 anos, variando de 14 a 61 anos. A idade média dos 11 (57,9%) dos indivíduos do sexo feminino foi de 41,8 anos e a idade média dos 8 (42,1%) do sexo masculino foi de 42,8 anos.

#### 4.1.1.3. Variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica

As variáveis clínicas mais frequentes nas duas famílias foram: hipertensão arterial sistêmica em 36 (55,3%); infecção urinária em 29 (44,6%); cisto hepático e hematuria em igual número de 26 (40%); rins aumentados de volume e proteinúria em igual número de 19 (29,2%) e litíase renal em 12 (18,5%) dos indivíduos. (Figura 5)

Neste estudo, observou-se que a dislipidemia e a obesidade, fatores de risco para a hipertensão arterial, estiveram respectivamente presentes em 43 (66,1%) e 26 (40%) dos indivíduos, nas duas famílias. Na FAM1 a dislipidemia ocorreu em 31 (67,4%) e a obesidade em 23 (50%) dos indivíduos.

Em relação à associação gestação e hipertensão arterial, observou-se que 10 (55,6%) das mulheres apresentaram hipertensão na gestação, com idade média de 25,2 anos, nas duas famílias.

Os rins foram palpáveis apenas nos indivíduos hipertensos com idade média de 48,1 anos.

História prévia de diabetes mellitus tipo II esteve presente em 5 (7,7%) dos indivíduos, nas duas famílias, com idade média de 51,8 anos.

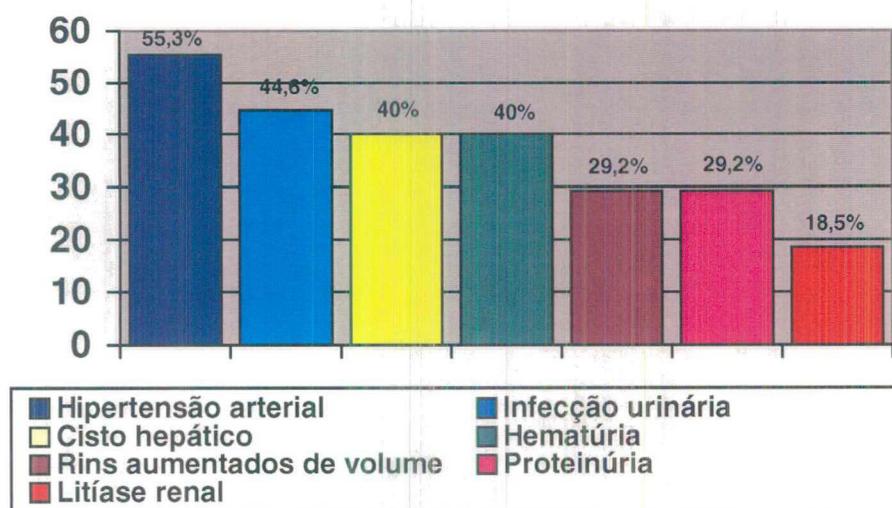


Figura 5 - Distribuição das frequências das variáveis clínicas para IRC, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.

A hipertensão arterial sistêmica foi a variável clínica mais freqüente nas duas famílias e a idade média referida ao aparecimento da hipertensão arterial foi de 35,6 anos.

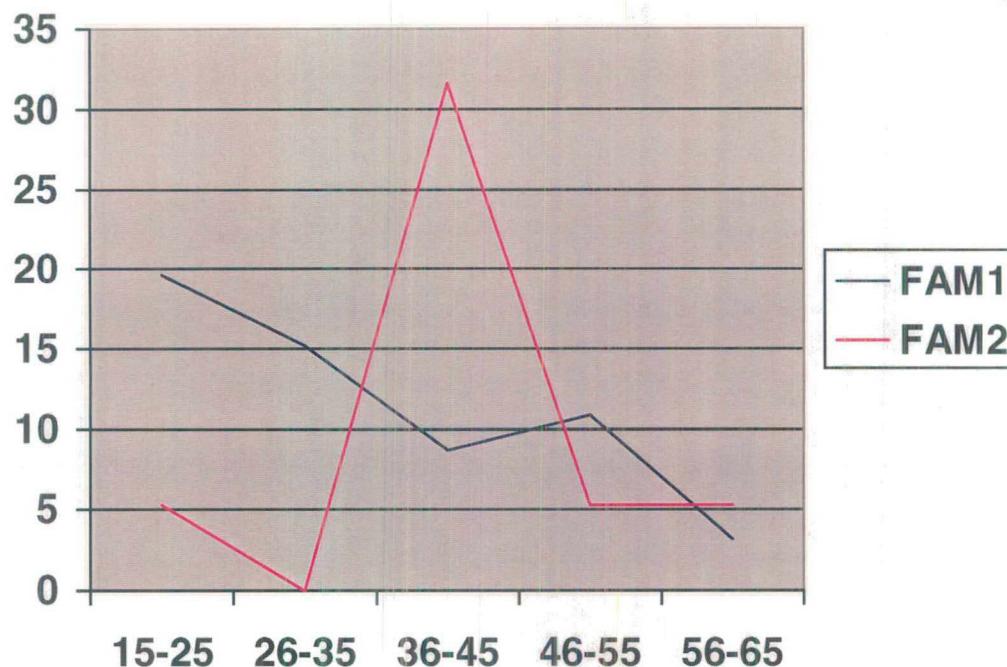
Na FAM1, a idade média referida ao aparecimento da hipertensão arterial foi de 33,6 anos. Nos indivíduos do sexo masculino a idade média foi de 39,1 anos e nos do sexo feminino de 26,8 anos.

Na FAM2, a idade média referida ao aparecimento da hipertensão arterial foi de 41,3 anos. Nos indivíduos do sexo masculino a idade média foi de 46,4 anos e nos do sexo feminino de 35 anos.

Quando analisamos a presença de hipertensão arterial sistêmica de acordo com a faixa etária, nas duas famílias, observamos que mais de 50% dos indivíduos hipertensos da FAM1 iniciaram a hipertensão arterial sistêmica antes dos 36 anos enquanto na FAM2, após os 36 anos. (Tabela VIII e Figura 6)

**Tabela VIII- Distribuição da freqüência da hipertensão arterial sistêmica, de acordo com a faixa etária, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.**

Faixa etária	FAM1 ( n = 46)	FAM2 (n= 19)	Total ( 65)
15 - 25 anos	9 (19,6%)	1 ( 5,3%)	10 (15,4%)
26 - 35 anos	7 (15,2%)	0 (0,0%)	7 (10,8%)
36- 45 anos	4 (8,7%)	6 (31,6%)	10 (15,4%)
46- 55 anos	5 (10,9%)	1 (5,3%)	6 (9,2%)
56- 65 anos	1 (2,2%)	1 (5,3%)	2 (3,0%)



**Figura 6 - Distribuição da freqüência da hipertensão arterial sistêmica, de acordo com a idade de aparecimento da hipertensão arterial sistêmica, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.**

Na FAM1, as variáveis clínicas para insuficiência renal crônica mais freqüentes nos 46 indivíduos foram: a hipertensão arterial sistêmica em 27 (58,7%); a infecção urinária e a hematuria em 19 (41,3%). (Tabela IX)

**Tabela IX - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo, na FAM1. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.**

Variáveis Clínicas	Sexo				Total (n =46)
	Masculino ( n =26)		feminino (n =20)		
	n	%	n	%	
Hipertensão arterial	15	(57,7%)	12	(60,0%)	27 (58,7%)
Infecção urinária	6	(23,1%)	13	(65,0%)	19 (41,3%)
Hematuria	10	(38,5%)	9	(45,0%)	19 (41,3%)
Proteinúria	8	(30,8%)	8	(40,0%)	16 (34,8%)
Cisto Hepático	10	(38,5%)	5	(25,0%)	15 (32,6%)
Rim aumentado de volume	9	(34,6%)	4	(20,0%)	13 (28,3%)
Litíase renal	6	(23,1%)	3	(15,0%)	9 (19,6%)

Na FAM2, os fatores de risco mais frequentes para a insuficiência renal crônica nos 19 indivíduos foram: o cisto hepático em 11 (57,9%); a infecção urinária em 10 (52,6%) e a hipertensão arterial em 9 (47,4%). (Tabela X)

**Tabela X - Distribuição das frequências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo, na FAM2.HU-UFSC, jan/96 a dez/99.**

Variáveis clínicas	Sexo					
	masculino(n =8)		feminino(n =11)		Total(n =19)	
	n	%	n	%	n	%
Cisto Hepático	3	(37,5%)	8	(72,7%)	11	(57,9%)
Infecção urinária	3	(37,5%)	7	(63,6%)	10	(52,6%)
Hipertensão arterial	5	(62,5%)	4	(36,3%)	9	(47,4%)
Hematúria	5	(62,5%)	2	(18,1%)	7	(36,8%)
Rins aumentado de volume	3	(37,5%)	3	(27,2%)	6	(31,6%)
Proteinúria	2	(25,0%)	1	(9,1%)	3	(15,8%)
Litíase renal	2	(25,0%)	1	(9,1%)	3	(15,8%)

Em relação aos 31 indivíduos do sexo feminino nas duas famílias, as variáveis clínicas mais frequentes foram: infecção urinária em 20 (64,5%); hipertensão arterial em 51,6% (16) e cisto hepático em 13 (41,9%). (Tabela XI)

**Tabela XI- Distribuição das frequências das variáveis clínicas para a IRC, de acordo com o sexo feminino, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a de/99.**

Variáveis clínicas	Sexo feminino					
	FAM(n =20)		FAM2(n =11)		Total(n = 31)	
	n	%	n	%	n	%
Infecção urinária	13	(65,0%)	7	(63,6%)	20	(64,5%)
Hipertensão arterial	12	(60,0%)	4	(36,3%)	16	(51,6%)
Cisto hepático	5	(25,0%)	8	(72,7%)	13	(41,9%)
Hematúria	9	(45,0%)	2	(18,1%)	11	(35,5%)
Proteinúria	8	(40,0%)	1	(9,0%)	9	(29,0%)
Rim aumentado de volume	4	(20,0%)	3	(27,2%)	7	(22,6%)
Litíase renal	3	(15,0%)	1	(9,0%)	4	(12,9%)

As variáveis risco para insuficiência renal crônica mais frequentes nas duas famílias, de acordo com o sexo masculino foram: hipertensão arterial em 20 (62,5%); hematúria em 15 (46,9%) e cisto hepático em 13 (40,6%). (Tabela XII)

**Tabela XII - Distribuição das frequências das variáveis clínicas para IRC, de acordo com o sexo masculino, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a de/99.**

Variáveis clínicas	Sexo masculino				
	FAM1(n =24)		FAM2( n =8)	Total(n = 32)	
	n	%	n	%	
Hipertensão arterial	15	(62,5%)	5	(62,5%)	20 (62,5%)
Hematúria	10	(41,7%)	5	(62,5%)	15 (46,9%)
Cisto hepático	10	(41,7%)	3	(37,5%)	13 (40,6%)
Rim aumentado de volume	9	(37,5%)	3	(37,5%)	12 (37,5%)
Proteinúria	8	(33,3%)	2	(25,0%)	10 (31,2%)
Infecção urinária	6	(25,0%)	3	(37,5%)	9 (28,1%)
Litíase renal	6	(25,0%)	2	(25,0%)	8 (25,0%)

#### 4.1.1.4. Disfunção renal nas duas famílias

A alteração da função renal ocorreu em 19 (29,2%) dos indivíduos, nas duas famílias, sendo que 6 (9,2%) dos indivíduos iniciaram tratamento dialítico com idade média de 52,5 anos.

Na FAM1, a disfunção renal ocorreu em 12 indivíduos do sexo masculino com idade média de 44,4 anos e em 4 do sexo feminino com idade média de 36 anos. A idade variou de 22 a 61 anos. Até a presente data, foram submetidos à diálise e transplante renal 4 indivíduos do sexo masculino e 1 do sexo feminino com idade média de 48,6 anos.

Na FAM2, a disfunção renal ocorreu em 2 indivíduos do sexo masculino de 52 e 62 anos e 1 mulher com idade de 61 anos. Esta última foi submetida ao tratamento dialítico.

Ao correlacionar as variáveis hipertensão arterial sistêmica com a função renal, observou-se que todos os indivíduos com creatinina aumentada, 19 (29,2%) eram hipertensos. ( Tabela XIII)

**Tabela XIII - Correlação da hipertensão arterial com a creatinina, nas duas famílias portadoras de ADPKD. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.**

Hipertensão arterial Sistêmica	Creatinina				
	aumentada		normal		Total
	n	%	n	%	n
Presente	19	(29,2%)	17	(26,1%)	36 (55,4%)
Ausente	0	(0,0%)	29	(44,4%)	29 (44,6%)
Total	19	(29,2%)	46	(70,8%)	65 (100,0%)

#### 4.1.2. Análise comparativa

É importante ressaltar que, devido à diferença entre o número de indivíduos entre as duas famílias, só foi possível fazer a análise estatística das variáveis clínicas para insuficiência renal crônica após o estudo comparativo em amostra pareada

O estudo comparativo entre as duas famílias foi realizado de acordo com o sexo, faixa etária e as variáveis clínicas para insuficiência renal crônica. Foram selecionados 18 indivíduos de cada família, num total de 36 indivíduos.

##### 4.1.2.2. Idade e sexo na amostra pareada

Foram selecionados, na FAM1, 10 indivíduos do sexo masculino com idade média de 42,1 anos e desvio padrão de 14,8 anos; 8 do sexo feminino com idade média de 37,7 anos e desvio padrão de 11,2 anos. A idade média geral foi de 40 anos e o desvio padrão de 12,5 anos.

Foram selecionados, na FAM2, 8 indivíduos do sexo masculino com idade média de 39,3 anos e desvio padrão de 12,7 anos; 10 do sexo feminino com idade média de 42,8

anos e desvio padrão de 13,7 anos. A idade média geral foi de 40,8 anos e o desvio padrão geral de 12,7 anos.

Na FAM1, a variável clínica para a insuficiência renal crônica predominante foi a hipertensão arterial, que acometeu 12 (33,3%) dos indivíduos, e cuja idade média de aparecimento foi de 35,1 anos. Nos indivíduos do sexo masculino ocorreu aos 43,6 anos e nos do sexo feminino aos 29,6 anos.

A presença de rins palpáveis foi constatada apenas nos indivíduos hipertensos com idade média de 46,1 anos.

A proteinúria, que foi menor que 1 gr/24 hs, ocorreu em 7 indivíduos, sendo que 5 destes eram hipertensos e apresentavam disfunção renal.

Os indivíduos do sexo feminino apresentaram maior freqüência de variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica (Tabela XIV)

**Tabela XIV - Distribuição das freqüências das variáveis clínicas para IRC, na amostra pareada, de acordo com o sexo, na FAM1. HU-UFSC, jan/96 a dez/99.**

Variáveis clínicas	Sexo				Total(n =18)	
	Masculino(n =10)		feminino(n =8)		n	%
	n	%	n	%		
Hipertensão arterial	5 (50,0%)	7 (87,5%)	12 (66,7%)			
Cisto Hepático	5 (50,0%)	4 (50,0%)	9 (50,0%)			
Infecção urinária	3 (30,0%)	6 (75,0%)	9 (50,0%)			
Hematúria	2 (20,0%)	5 (62,5%)	7 (38,9%)			
Proteinúria	3 (30,0%)	4 (50,0%)	7 (38,9%)			
Rim aumentado de volume	3 (30,0%)	3 (37,5%)	6 (33,3%)			
Litíase renal	1 (10,0%)	2 (25,0%)	3 (16,7%)			

Na FAM2, as variáveis clínicas mais freqüentes foram o cisto hepático e a infecção urinária, que ocorreram em 10 (27,8%) dos indivíduos, seguidos da hipertensão arterial, relatada em 8 (44,4%).

A idade média de aparecimento da hipertensão arterial foi de 41,5 anos. Nos indivíduos do sexo masculino ocorreu aos 46,4 anos e nos indivíduos do sexo feminino aos 33 anos.

A proteinúria e a presença de aumento de volume renal ocorreu apenas nos indivíduos hipertensos. A idade média foi de 52,4 anos, nos indivíduos com aumento de volume renal.

Não houve diferença entre o sexo feminino e o masculino, em relação à frequência das variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica. (Tabela XV)

**Tabela XV - Distribuição das frequências das variáveis clínicas para IRC, na amostra pareada, de acordo com o sexo, na FAM2. HU-UFSC, jan/96 a de/99.**

Variáveis clínicas	Sexo					
	Masculino(n =8)		feminino(n =10)		Total(n =18)	
	n	%	n	%	n	%
Cisto Hepático	3	(37,5%)	7	(70,0%)	10	(55,6%)
Infecção urinária	3	(37,5%)	7	(70,0%)	10	(55,6%)
Hipertensão arterial	5	(62,5%)	3	(30,0%)	8	(44,4%)
Hematúria	5	(62,5%)	2	(20,0%)	7	(38,9%)
Rim aumentado de volume	3	(37,5%)	2	(20,0%)	5	(27,8%)
Litíase renal	2	(25,0%)	1	(10,0%)	3	(16,7%)
Proteinúria	2	(25,0%)	1	(10,0%)	3	(16,7%)

#### 4.1.2.3. Análise de correspondência múltipla

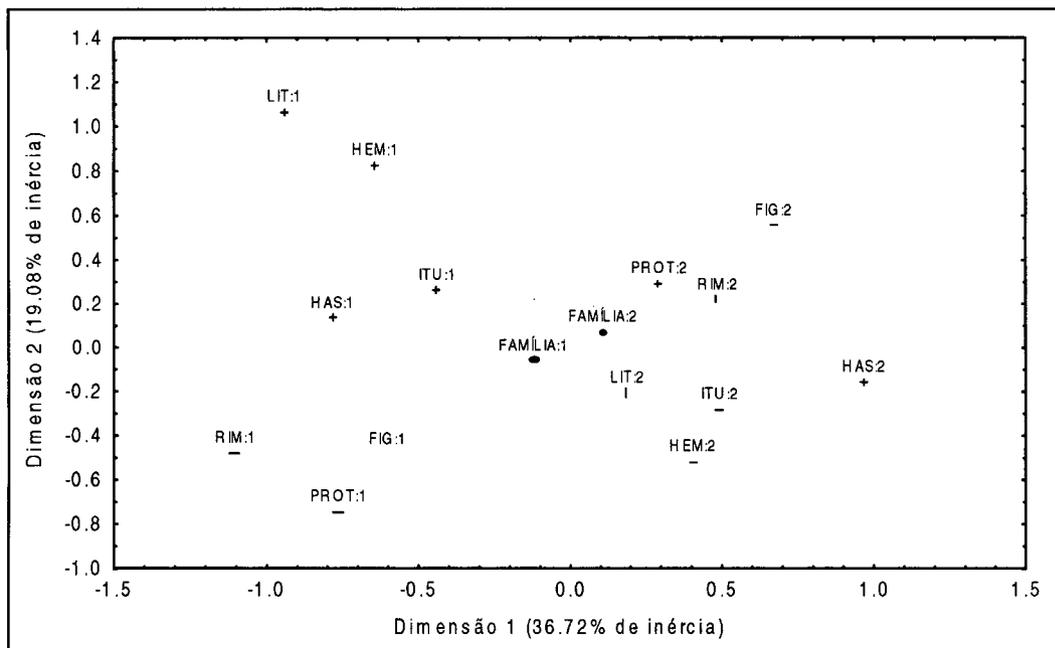
Foram avaliadas 7 variáveis independentes para a insuficiência renal crônica, às quais foram aplicadas a análise de correspondência múltipla, buscando identificar associações entre a FAM1 e a FAM2. A geração de valores e a inércia para todas as dimensões das 7 variáveis demonstraram que da primeira dimensão extraiu-se a maior parte da informação, isto é, teve o maior percentual de inércia correspondente a 36,72 da inércia total. Com a inclusão da segunda dimensão, o percentual de inércia aumentou para 55,8 (tabela XI)

**Tabela XVI – Resultados estatísticos da análise de correspondência múltipla.**

Dimensão	Auto-valores	Inércia		Qui-quadrado
		%	% acumulada	
1	0,37	36,72	36,72	140,56
2	0,19	19,08	55,80	73,03
3	0,12	12,86	68,67	49,25
4	0,11	11,76	80,43	45,01
5	0,10	10,52	90,95	40,27
6	0,05	5,38	96,33	20,59
7	0,03	3,66	100	14,01

A figura gerada dos valores de origem e inércia para todas as dimensões das 7 variáveis independentes, sob as duas primeiras dimensões auxiliaram a visualizar o comportamento associativo das suas categorias.

A análise de correspondência múltipla constatou que existe um padrão de associação das variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica na FAM1.



**FIGURA 7 - Agrupamento entre as categorias de variáveis clínicas para IRC entre a FAM1 e a FAM2, utilizando a análise de correspondência múltipla. HU-UFSC, jan/96 a dez/99**

### Legenda

FAMÍLIA1: Família:1

FAMÍLIA2: Família:2

LIT:1 Presença de litíase

LIT:2 Ausência de litíase

FIG:1 Presença de cisto no fígado

FIG:2 Ausência de cisto no fígado

HEM:1 Presença de hematúria

HEM:2 Ausência de hematúria

HAS:1 Presença de hipertensão arterial

HAS:2 Ausência de hipertensão arterial

RIM:1 Presença de rim aumentado de volume

RIM:2 Ausência de rim aumentado de volume

ITU:1 Presença de infecção urinária

ITU:2 Ausência de infecção urinária

PROT:1 Presença de proteinúria

PROT:2 Ausência de proteinúria

## 4.2. Resultados obtidos através do estudo molecular

As tabelas abaixo apresentam os resultados da análise estatística do estudo molecular para cada família. Os valores de recombinação apresentados nas tabelas são os valores máximos possíveis para os marcadores utilizados.

Os valores do LOD expressam a ligação do gene PKD1 com a doença da Família 1. Na análise de ligação com os marcadores D4S1534, D4S231 e D4S423, os valores do LOD foram negativos, o que significa que não houve ligação com o locus PKD2.

**Tabela XVII. Resultado da análise de ligação do marcador KG8 na FAM1.**

Fração de Recombinação ( $\theta$ )	0.500	0.000	0.010
Valor do LOD (Z)	0.000	1.181841	1.147286

**Tabela XVIII. Resultado da análise de ligação do marcador CW4AC2.5 na FAM1.**

Fração de Recombinação ( $\theta$ )	0.500	0.000	0.010
Valor do LOD (Z)	0.000	0.903088	0.889994

**Tabela XIX. Resultado da análise de ligação do marcador SM7 na FAM1.**

Fração de Recombinação ( $\theta$ )	0.500	0.000	0.010
Valor do LOD (Z)	0.000	2.385958	2.2346906

Os valores do LOD das tabelas abaixo expressam a ligação do gene PKD2 com a Família 2. O marcador D4S231 não foi informativo, pois os indivíduos III 6,7 apresentaram homozigose do locus e os marcadores dos indivíduos III 17,18 e IV 8,9 e 10 apresentaram heterozigose, com o mesmo haplótipo (Figura 8). Na análise de ligação com os marcadores KG8, CW4AC2.5 e SM7 os valores do LOD foram negativos, excluindo a ligação com o gene PKD1.

**Tabela XX. Resultado da análise de ligação do marcador D4S1534 na FAM2.**

Fração de Recombinação ( $\theta$ )	0.500	0.000	0.010
Valor do LOD (Z)	0.000	2.413522	2.369533

**Tabela XXI. Resultado da análise de ligação do marcador D4S231 na FAM2.**

Fração de Recombinação ( $\theta$ )	0.500	0.000	0.010
Valor do LOD (Z)	0.000	0.244875	0.237

**Tabela XXII. Resultado da análise de ligação do marcador D4S423 na FAM2.**

Fração de Recombinação ( $\theta$ )	0.500	0.000	0.010
Valor do LOD (Z)	0.000	2.007334	1.97088

O heredograma das famílias, com seus haplótipos está representado nas Figuras 8 e 9.

## Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease database/MegaBASE v1.41

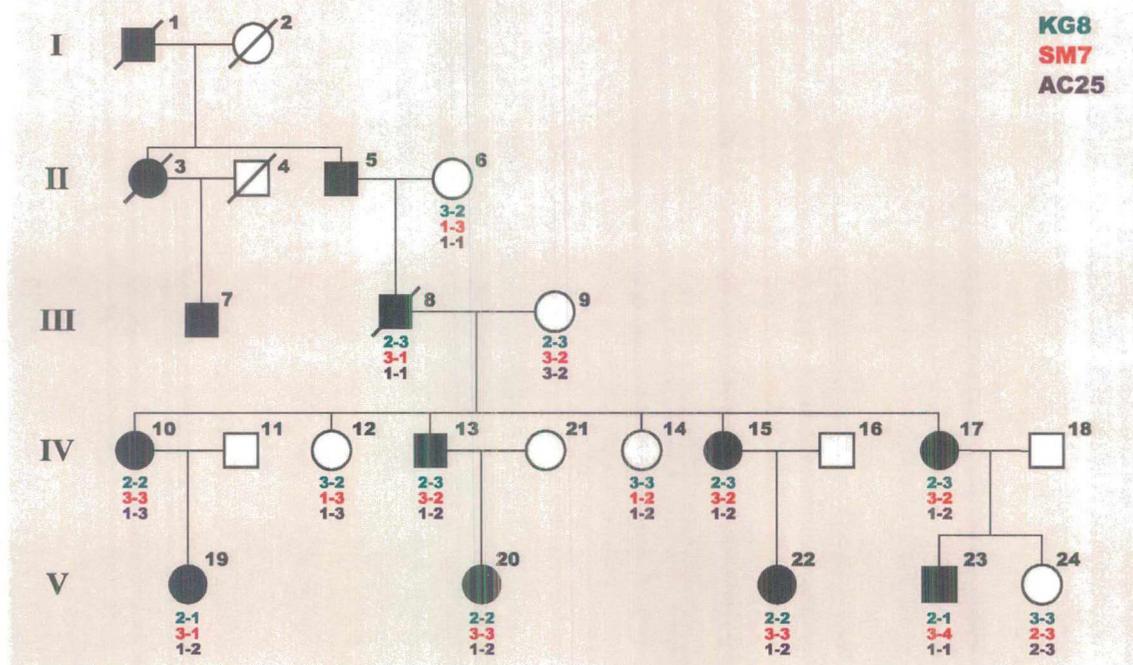


Figura 8 – Representação dos haplótipos da FAM1, com marcadores ligados ao gene PKD1.

## Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease database/MegaBASE v1.41

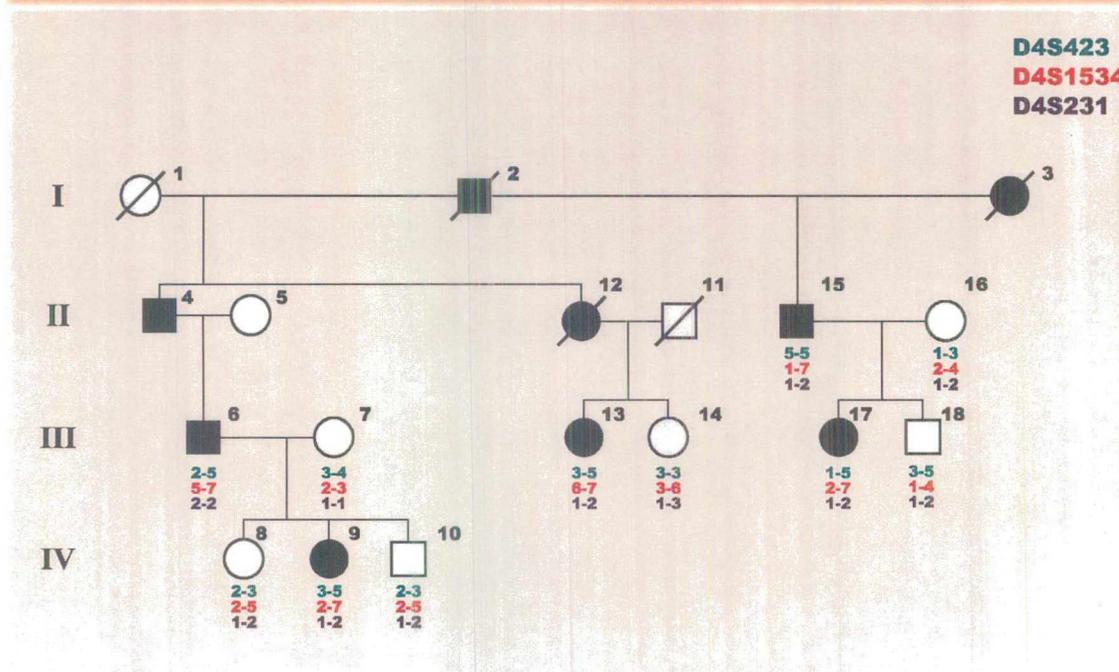


Figura 9 – Representação dos haplótipos da FAM2, com marcadores ligados ao gene PKD2.

## 5 DISCUSSÃO

Com o objetivo de avaliar as diferenças clínicas subjetivas que as duas famílias portadores de ADPKD apresentavam no início da pesquisa, foram estudadas as variáveis clínicas para insuficiência renal crônica, que é complicação freqüente desta doença. Fatores genéticos e epigenéticos envolvidos com esta doença também foram estudados para contribuir com o entendimento das possíveis diferenças clínicas intra e interfamiliar.

O diagnóstico da doença foi realizado conforme a evidência de cistos renais à ultrassonografia abdominal, com exceção de uma criança em que o diagnóstico foi realizado pela análise de ligação molecular. Os indivíduos da FAM2 tiveram o diagnóstico da doença mais tardiamente do que os indivíduos da FAM1, e isto pode estar está associado à maior gravidade nesta família.<sup>24,184</sup> Em relação ao sexo, não foram observadas diferenças entre os indivíduos do sexo feminino e masculino. Trabalhos prévios, porém relacionam os fatores de risco com o sexo masculino.<sup>26,116,185</sup>

Na seleção dos participantes, identificá-los de acordo com as manifestações clínicas nem sempre foi possível, pois os sintomas às vezes nem estiveram presentes e o diagnóstico, em alguns, foi realizado quando a doença já apresentava complicações.<sup>4,95,158</sup>

O rastreamento familiar foi a forma mais freqüente de identificar os indivíduos de risco nas duas famílias e a história de hipertensão arterial foi motivo da consulta médica, ocorrendo apenas na FAM1. É importante ressaltar que o diagnóstico diferencial com a doença renal policística não foi realizado previamente, mesmo nos indivíduos com história de hipertensão arterial sistêmica, hematúria ou infecção urinária. O fato pode estar relacionado com o desconhecimento desta doença no meio médico e ao número subestimado de portadores da ADPKD. Estas observações confirmam trabalhos anteriores que enfatizam a importância do diagnóstico precoce e do tratamento clínico das famílias portadoras desta doença, na tentativa de retardar as complicações da Doença Renal Policística.<sup>93,138,186-188</sup>

A hipertensão arterial sistêmica foi a variável clínica mais freqüente para a insuficiência renal crônica e manifestou-se em torno de 55% dos indivíduos, nas duas famílias. Foi mais freqüente na FAM1 e a idade de diagnóstico da hipertensão diferiu

A hipertensão arterial sistêmica foi a variável clínica mais freqüente para a insuficiência renal crônica e manifestou-se em torno de 55% dos indivíduos, nas duas famílias. Foi mais freqüente na FAM1 e a idade de diagnóstico da hipertensão diferiu significativamente nas duas famílias. Os indivíduos da FAM1 tiveram o diagnóstico de hipertensão mais cedo que os da FAM2. A hipertensão arterial esteve associada à disfunção renal, proteinúria e aumento de volume renal. A dislipidemia e a obesidade consideradas fatores de risco para a hipertensão arterial sistêmica, também foram mais observadas na FAM1. Questiona-se nesta família se os genes envolvidos na obesidade e dislipidemia podem representar importante fator epigenético na evolução clínica.

Até o momento, não está esclarecido se a hipertensão arterial é causa ou resultado da Doença Renal Policística mais avançada, porém admite-se que a detecção precoce e o tratamento efetivo da hipertensão arterial sistêmica têm importância na redução da mortalidade cardiovascular e na progressão da doença renal.<sup>26,87,92,98,121</sup>

A infecção urinária e a hematúria tiveram freqüências semelhantes nas duas famílias. A primeira foi mais observada nos indivíduos do sexo feminino, mas em nenhum indivíduo a infecção foi severa a ponto de ser considerada fator preponderante da disfunção renal. A hematúria tem sido observada como um marcador da doença cística severa e episódios recorrentes de hematúria podem causar deposição de ferro intra-renal, deteriorando a função renal.<sup>103,104</sup> Neste trabalho a hematúria esteve freqüentemente associada à infecção urinária e litíase renal e não mostrou relação com a função renal.

O aumento do volume renal foi mais observado nos indivíduos com queixas de dor abdominal, infecção urinária, hematúria e litíase renal. Ocorreu com freqüência semelhante nos indivíduos das duas famílias, sugerindo que o achado foi independente da origem genética. É importante salientar que todos os indivíduos que apresentaram aumento do volume renal eram hipertensos e com idade média de 50 anos.

A proteinúria é um exame considerado de valor preditivo para a evolução da função renal e risco de mortalidade cardiovascular.<sup>99,120,189</sup> Neste trabalho, os valores da proteinúria foram inferiores a 1gr/24h e mais freqüentemente observados nos indivíduos hipertensos e com disfunção renal, na FAM1. Para melhor avaliação deste resultado, seria conveniente realizar um estudo longitudinal em maior número de portadores da doença como também a avaliação de microalbuminúria, exame que não foi realizado neste trabalho.

Existem controvérsias em relação à frequência da litíase nos portadores ADPKD. Torra e colaboradores<sup>184</sup> num estudo de 49 famílias relataram que a litíase renal foi mais freqüente nos portadores ADPKD quando comparados com a população em geral. O mesmo não foi observado por Parfrey e colaboradores<sup>89</sup> em seu estudo.

A litíase renal foi mais freqüente no sexo masculino e ocorreu de forma semelhante nas duas famílias. A presença de litíase nem sempre foi observada pelo pesquisador, pois a história prévia de litíase também foi considerada como um dado positivo. Este trabalho não ofereceu subsídios para avaliar a importância na deteriorização renal.

O cisto hepático foi a principal manifestação extra-renal e não foi observada uma relação com a função renal e com o tempo de evolução da doença. Os indivíduos apresentaram função hepática normal. O resultado descritivo, apesar de não ser estatisticamente significativo, mostrou que o cisto hepático foi mais freqüente nos indivíduos do sexo feminino na FAM2. Gestações múltiplas e fatores hormonais femininos parecem influenciar a cistogênese hepática. 1,2,122-126,131,132

A complicação mais grave da Doença Renal Policística Autossômica Dominante é a insuficiência renal crônica, que ocorre em cerca de 50% dos pacientes a partir da quinta década de vida. 26,190,191

A insuficiência renal crônica está relacionada a fatores de risco, previamente citados, variando de acordo com o tipo de mutação, fatores ambientais e genes modificadores.<sup>24,26</sup> Exemplificando, em pesquisas experimentais recentes, os autores sugerem que as endotoxinas e nanobactérias estimulam a cistogênese na ADPKD e seus resultados parecem confirmar teorias já postuladas de que os micróbios ou suas proteínas podem causar doenças crônicas em seres humanos.<sup>192</sup> Van Dijk e colaboradores, sugeriram que a presença do polimorfismo do gene da enzima de conversão da angiotensina pode estar relacionado com a evolução da doença e, se confirmado, poderá ser utilizado para identificar os pacientes de risco para insuficiência renal crônica.<sup>85</sup> Independente da etiologia da insuficiência renal crônica, foi observado em estudo multicêntrico, prospectivo, que as características básicas, preditoras de uma rápida queda da taxa de filtração glomerular em portadores ADPKD, foram: valores elevados de creatinina, independente do clearance de creatinina; excreção aumentada de proteína urinária e pressão arterial média elevada em paciente jovem.<sup>100</sup>

Neste trabalho, a disfunção renal foi mais freqüente na FAM1, nos indivíduos do sexo masculino, tanto no estudo descritivo quanto no comparativo. Quando a variável hipertensão arterial foi correlacionada com a função renal, observou-se que todos os indivíduos com disfunção renal eram hipertensos, independente do sexo ou família afetada.

Foram observados na história clínica da FAM1 vários relatos de antepassados com quadro de insuficiência renal crônica, enquanto na família FAM2 houve apenas relato de um indivíduo que desenvolveu insuficiência renal crônica. Verificamos, através da história clínica e heredograma, que a presença de insuficiência renal crônica não foi uma complicação referida com freqüência na FAM2.

No último estudo multicêntrico europeu, Hateboer e cols observaram que os portadores da forma PKD1 desenvolveram insuficiência renal crônica 10 anos mais cedo que os portadores da forma PKD2. Os sintomas clínicos manifestaram-se mais tardiamente e a presença de hipertensão arterial sistêmica foi menos frequente nos portadores da forma PKD2.<sup>24</sup> Foi observado, também, que membros de uma mesma família e com a mesma mutação ligada ao gene PKD1 apresentam diferenças nas manifestações clínicas e na evolução da doença.<sup>17,24,26</sup> Recentemente, algumas famílias portadoras da forma PKD2 também foram descritas com manifestações severas da doença.<sup>193</sup> Esta heterogeneidade clínica intra e interfamiliar sugere que os fatores epigenéticos podem ser mais relevantes que as mutações para a expressão clínica nos pacientes portadores das mutações nos genes PKD1, PKD2 e PKD3. Uma família particular descrita por Peral e cols.,<sup>194</sup> com ligação ao gene PKD1, fornece um exemplo clássico. Nesta família, uma criança apresentava manifestações clínicas severas, enquanto o seu irmão gêmeo, portador da mesma mutação, era normal e seu pai, afetado, apresentava o quadro clássico da doença com início na vida adulta.

O estudo molecular realizado neste trabalho evidenciou que a FAM1 apresentou a forma PKD1 com a mutação gênica ligada ao cromossomo 16 e a FAM2, a forma PKD2 com a mutação gênica ligada ao cromossomo 4. Na correlação da mutação gênica com as variáveis clínicas foi observado que a hipertensão arterial sistêmica manifestou-se mais precocemente e foi mais freqüente, juntamente com a insuficiência renal crônica, na forma PKD1 quando comparada à forma PKD2, porém sem diferença estatística significativa.

Entretanto a análise de correspondência múltipla, mostrou um padrão de associação das variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica, preferencial na família PKD1.

## 5.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO

As limitações inerentes a este estudo dizem respeito ao número reduzido de portadores da doença analisados e sugere a necessidade de aplicar a mesma metodologia desenvolvida em um grande número de famílias. Acreditamos que num acompanhamento longitudinal, possamos verificar diferenças ou semelhanças entre a forma PKD1 e PKD2, bem como o estudo de fatores epigenéticos que podem influenciar na diferença clínica intra e interfamiliar.

Outras doenças de caráter hereditário, como o diabetes mellitus e a hipertensão arterial essencial, também podem estar contribuindo para as variações clínicas desta doença e merecem estudo mais detalhado nas famílias, incluindo os indivíduos não afetados. Neste trabalho eles não foram estudados. Este grupo pode servir de controle para as manifestações clínicas, genéticas e ambientais.

Em relação à amostra utilizada neste trabalho pode ter havido viés de seleção pelo maior acesso dos portadores da forma PKD1 conseqüente ao fato de apresentarem maior morbidade ou serem mais prevalentes que a forma PKD2.

Em futuro próximo, espera-se que as pesquisas na área da biologia molecular possam oferecer melhor opção de tratamento, atuando sobre a cistogênese, corrigindo os mecanismos alterados de crescimento celular, secreção tubular e matrix, característico do fenótipo cístico.<sup>195</sup>

Esta dissertação de mestrado teve a intenção de contribuir também para o desenvolvimento de ações preventivas, através de programas de educação na área de saúde, que podem ser oferecidas pelo próprio Estado.

Propomos aqui as seguintes medidas:

- promover maior esclarecimento sobre esta doença, através de palestras ou folhetos ilustrativos para as famílias ou comunidades em que haja maior concentração de indivíduos de risco;
- realizar trabalho multidisciplinar, seja no sentido preventivo ou curativo desta doença;
- estabelecer rotinas, consultas e exames laboratoriais para acompanhamento clínico desta doença;
- promover programas de prevenção e tratamento da hipertensão arterial para os portadores da doença, inclusive para as crianças;
- realizar estudo epidemiológico desta doença no Estado, com o objetivo de estudar os possíveis fatores ambientais envolvidos e facilitar o tratamento preventivo;
- oferecer aconselhamento genético, levando-se em consideração que 50% dos filhos de portadores apresentam o risco de desenvolver a doença.

## 6 CONCLUSÕES

- 1- A associação preferencial das variáveis clínicas para a insuficiência renal crônica na FAM1 com mutação do gene PKD1, pode sugerir influência dos fatores epigenético na evolução da doença.
- 2- A hipertensão arterial sistêmica ocorreu de forma precoce e freqüente na família PKD1 quando comparada com a família PKD2. O número de indivíduos estudados, entretanto, foi pequeno e esses resultados preliminares devem ser confirmados em uma avaliação mais ampla.
- 3- A investigação da Doença Renal Policística Autossômica Dominante em nosso meio não é realizada de rotina em indivíduos de risco familiar para a doença e em indivíduos hipertensos.
- 4- Sugerimos que um estudo longitudinal individual de várias famílias, com coleta de dados clínicos, genéticos e ambientais de fatores de risco para a insuficiência renal crônica possam auxiliar na identificação de fatores prognósticos na ADPKD.
- 5- Consideramos que, somente um estudo longitudinal de um grupo de crianças diagnosticadas com cistos renais ou pelo estudo molecular da condição, poderá efetivamente corroborar a afirmação de que o controle da pressão arterial sistêmica e a prevenção de complicações são fatores relevantes para a progressão da doença renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalgaard O. Bilateral polycystic disease of the kidneys. A follow-up of two hundred and eighty- four patients and their families. *Acta Med Scand*. Vol. 158. Copenhagen: Accompanies, 1957:1-255.
2. Gabow P. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329:332-2.
3. Bear J, Parfrey P, Morgan J, Martin C, Cramer B. Autosomal dominant polycystic disease: New information for genetic counselling. *Am J Med Genet* 1992; 43:548-3.
4. Adad S, Barbosa M, Luíz J, Rodrigues M, Iwamoto S. Rim policístico autossômico dominante volumoso. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 1996; 51:18-0.
5. Furusawa E, Kock V, Fujimura M, Saldanha L, Okay Y. Doença policística renal na infância: estudo de 22 casos. *J Bras Nefrol* 1995; 17:35-9.
6. Pereira E. Doença autossômica do rim policístico do adulto: heterogeneidade clínica e perspectivas futuras. *Arq Cat Med* 1994; 23:139-2.
7. Ravine D, Gibson R, Walker R, Sheffield L, Kincaid-Smith P, Danks D. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney 1. *Lancet* 1994; 343:824-7.
8. Reeders S, Breuning M, Davies M, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985; 317:542-4.
9. Peters D, Spruit L, Saris D, et al. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1993; 5:359-2
10. Almeida S, Almeida E, Peters D, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: evidence for the existence of a third locus in a Portuguese family. *Hum Genet* 1995; 96:83-8.
11. Consortium TEPKD. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77:881-4.
12. Consortium TIPKD. Polycystic kidney disease: The complete structure of the PKD 1 gene and its protein. *Cell* 1995; 81:289-8.
13. Consortium TAP. Analysis of the genomic sequence for the autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) gene predicts the presence of a leucine-rich repeat. *Hum Mol Genet* 1995; 4:575-2.
14. Hughes J, Ward P, Aspinwall R, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; 10:151-0.

15. Coto E, Aguado S, Alvarez J, Diaz M, López-Larrea C. Genetic and clinical studies in autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 (ADPKD1). *J Med Genet* 1992; 29:243-6.
16. Snarey A, Thomas S, Schneider M, et al. Linkage disequilibrium in the region of autosomal dominant polycystic kidney disease gene (PKD1). *Am J Hum Genet* 1994; 55:365-1.
17. Ravine D, Walker R, Gibson R, et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1992; 340:1330-3.
18. Peters D, Sandkuyl L. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. In: Breuning M, Devoto M, Romeo G, eds. *Polycystic kidney disease*. Vol. 97, 1992:128-9.
19. Coto E, Castro S, Aguado S, et al. DNA microsatellite analysis of a families with autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: evaluation of clinical heterogeneity between both forms of the disease. *J Med Genet* 1995; 32:442-5.
20. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. On genetic heterogeneity, anticipation, and imprinting in polycystic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:7-20.
21. Torra R, Darnell A, Estivill X, Botey A, Revert L. Interfamilial and intrafamilial variability of clinical expression in ADPKD. In: Sessa A, Conte F, eds. *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. Vol. 115, 1995:97-1.
22. Bogdanova N, Dworniczak B, Dragova D, et al. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Bulgaria. *Hum Genet* 1995; 95:645-0.
23. Constantinou-Deltas C, Papageorgiou E, Boteva K, et al. Genetic heterogeneity in adult dominant polycystic kidney disease in Cypriot families. *Hum Genet* 1995; 95:416-3.
24. Hateboer N, Dijk M, Bogdnova N, et al. Comparasion of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353:103-7.
25. Gonzalo A, Gallego A, San Millan J, Ortuño J. Anticipation of end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 15:20-8.
26. Gabow P, Johnson A, Kaehny W, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41:1311-9.
27. Burn T, Connors T, Dackowski W. Analysis of the genomic sequence for the autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD) gene predicts the presence of a leucine-rich repeat. *Hum Mol Genet* 1995; 4:575-2.
28. Sandford R, Sgotto B, Aparicio S, Brenner S, Hughes J, Harris P. Comparative analysis of the polycystic kidney disease 1 (PKD 1) gene reveals an integral membrane

- glycoprotein with multiple evolutionary conserved domains. *Hum Mol Genetics* 1997; 6:143-9
29. Ward C, Turley H, Ong A, et al. Polycystin, the polycystic kidney disease 1 protein, is expressed by epithelial cells in fetal, adult, and polycystic kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:1524-8.
  30. Kimberling W, Fain P, Kenion J, Goldgar D, Sujansky E, Gabow P. Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319:913-8.
  31. Kimberling W, Kumar S, Gabow P, Kenyon J, Connolly C, Somlo S. Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 1993; 18:467-2.
  32. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272:1339-2.
  33. Hayashi T, Mochizuki T, Reynolds D, Guanqing W, Cai Y, Somlo S. Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 1997; 44:131-6.
  34. Romeo G, Costa G, Catizone L, Germino G, Weatherall D, Reeders S. A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1988; 8-0.
  35. Jeffery S, Saggat-Malik A, Morgan S, MacGregor G. A family with autosomal dominant polycystic kidney disease not linked to chromosome 16p13.3. *Clin Genet* 1993; 44:173-6.
  36. Schneider M, Rodriguez A, Nomura H, et al. A gene similar to PKD1 maps to chromosome 4q22: a candidate gene for PKD2. *Genomics* 1996; 38:1-4.
  37. Qian F, Germino F, Cai Y, Zhang X, Somlo S, Germino G. PKD 1 interacts with PKD 2 through a probable coiled-coil domain. *Nat Genet* 1997; 16:179-3.
  38. Tsiokas L, Kim E, Arnould T, Sukhatme V, Walz G. Homo- and heterodimeric interactions between the gene products of PKD1 and PKD2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:6965-0.
  39. Emmons SW, Somlo S. Signal transduction: Mating, channels and kidney cysts. *Nature* 1999; 401:339-0.
  40. Daust M, Reynolds D, Bichet D, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995; 25:733-6.
  41. Peral B, San Millán J, Ong A, et al. Screening the 3' region of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene reveals six novel mutations. *Am J Hum Genet* 1996; 58:86-6.
  42. Veldhuisen B, Saris J, Haij S, et al. A spectrum of mutations in the second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD2). *Am J Hum Genet* 1997; 61:547-5.

43. Afzal A, Hand M, Pereira E, Saggar A, Taylor R, Jeffrey S. Mutation detection in 3' region of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene reveals three novel mutations. *Hum Genet* 1999; 105:648-3.
44. Peral B, Gamble V, Stronf C, et al. Identification of mutations in the duplicated region of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene by a novel approach. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1399-10.
45. Badenas C, Torra R, Darnell A, Estivill X. Mutations and intragenic polymorphisms in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. In: Sessa A, Conte F, Meroni M, Battini G, eds. *Hereditary kidney diseases*. Vol. 122, 1997:45-8.
46. Daniells C, Maheshwar M, Lazarou L, Davies F, Coles G, Ravine D. Novel and recurrent mutations in the PKD1 (polycystic kidney disease) gene. *Hum Genet* 1998; 102:216-0.
47. Hateboer N, Veldhuisen B, Peters D, et al. Location of mutations within the PKD2 gene influences clinical outcome. *Int. Soc Nephrol* 2000; 57:1444-1.
48. Harris P, Ward C, Peral B, Hughes J. Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular analysis. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1745-9.
49. Turco A, Rossetti S, Peissel B, Gammara L, Maschio G, Pignatti P. Clinical applications for genetic linkage analysis for the molecular diagnostics of ADPKD, using DNA markers linked to the PKD1 and PKD2 genes. In: Sessa A, Conte F, Serbelloni P, Milani S, eds. *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. Vol. 115, 1995:88-2.
50. Turco A, Bresin E, Rossetti S, Englisch S, Pignatti P, Gammara L. Molecular genetic investigations in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Sessa A, Conte F, Meroni M, Battini G, eds. *Hereditary kidney diseases*. Vol. 122, 1997:53-7.
51. Roelfsema J, Spruit L, Saris J, et al. Mutation detection in the repeated part of the PKD 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997; 61:1044-2.
52. Viribay M, Hayashi T, Tellería D, et al. Novel stop and frameshifting mutations in the autosomal dominant polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene. *Hum Genet* 1997; 101:229-4.
53. Pei Y, He N, Wang K, Kasenda M, Paterson A. A spectrum of mutations in the polycystic kidney disease-2 (PKD2) gene from eight Canadian kindreds. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1-13.
54. Grantham J. Pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent developments. In: Sessa A, Conte F, meroni M, Battini G, eds. *Hereditary kidney diseases*. Vol. 122, 1997:1-9.
55. Grantham J, Geiser J, Evan A. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987; 31:1145-2.

56. Qian F, Watnick T, Onuchic L, Germino G. The molecular basis of focal cyst formation in autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996; 87:979-7.
57. Brasier J, Henske E. Loss of the polycystic kidney disease (PKD1) region of chromosome 16p13 in renal cyst cells supports a loss-of-function model for cyst pathogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99:194-9.
58. Grantham J. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 52:93-7.
59. Flaherty L, Bryda E, Collins D, Rudofsky U, Montgomery J. New mouse model for polycystic kidney disease with both recessive and dominant gene effects. *Kidney Int* 1995; 47:552-8.
60. Winyard P, Nauta J, Lirenman D, et al. Deregulation of survival in cystic and dysplastic renal development. *Kidney Int* 1996; 49:135-46.
61. Du J, Wilson P. Abnormal polarization of ECF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am Physical Soc* 1995:487-5.
62. Cowley Jr B, Ricards S, Diamont J. Elevated proinflammatory chemokines in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1594.
63. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995; 333:18-5.
64. Gardner Jr. K, Evan A, Reed W. Accelerated renal cyst development in deconditioned germfree rats. *Kidney Int* 1986; 29:1116-3.
65. Grantham JJ, Schreiner G, Rome L, Grentz J, Joly L. Evidence for inflammatory and secretagogue lipids in cyst fluids from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1530-9.
66. Grantham J, Ye M, Davidow C, Holub B, Sharma M. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1242-9.
67. Reeders S. Multilocus polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1992:235-7.
68. Knudson A. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-3.
69. Torra R, Badenas C, San Millan J. A loss-of-function model for cystogenesis in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 2. *Am J Hum Genet* 1999; 65:345-2.
70. Koptides M, Hadjimichael C, Koupepidou P. Germinal and somatic mutations in the PKD2 gene of renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 1999; 8:509-3.

71. Watnick T, Germino G. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1999; 19:327-43.
72. Gabow P, Chapman A, Johnson A, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38:1177-0.
73. Torres V, Erickson S, Smith L. The associations of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988:318-5.
74. Torres V, Wilson D, Burnett J, JC., Johnson C, Offord K. Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1010-71.
75. Ritter A, Baehr G. The arterial supply of the congenital polycystic kidney and its relation to the clinical picture. *J Urol* 1929; 21:583-2.
76. Bell P, Hossack K, Gabow P, Durr J, Johnson A, Schrier R. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 34:683-0.
77. Chapman A, Johnson A, Gabow P, Schrier R. The renin angiotensin aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1091-6.
78. Watson M. Clinical developments in polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:764-6.
79. Grantham J. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:788-3.
80. Martinez J, Grantham J. Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis, and treatment. In: Bone R, ed. *Disease-a-month*. Vol. XLI. ST. Louis: Mosby-Year Boock, 1995:693-68.
81. Elashry O, Nakada S, Wolf J, J., McDougall E, Clyman R. Laparoscopy for adult polycystic kidney disease: a promising alternative. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:224-3.
82. Brown J, Torres V, King B, Segura J. Laparoscopic marsupialization of symptomatic polycystic kidney disease. *J Urol* 1996; 156:22-7.
83. Watson M. Hypertension in polycystic disease. In: Watson M, Torres V, eds. *Polycystic Kidney Disease*. Oxford: Oxford Press, 1996:407-29.
84. Geberth S, Stier E, Zeier M, Mayer G, Rambašek M, Ritz E. More adverse renal prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in families with primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1643-8.
85. van Dijk M, Peters D, Breuning M, Chang P. The angiotensin-converting enzyme genotype and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1916-20.

86. Watson M, Macnicol A, Wa T. Hypertension in ADPKD. In: , Sessa A, Conte F, Serbelloni P, Milani S, eds. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 115, 1995:59-4.
87. Polat H, Karayaylalt I, Niyazova Z, Seyrek N, Paydas S, Sagliker Y. Hypertension, lipid abnormalities and cardiovascular changes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1998; 78:369-1.
88. Iglesias C, Torres V, Offord K, Holley K, Beard C, Kurland L. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2:630-9.
89. Parfrey P, Bear J, Morgan J, Somlo S, Reeders T. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl. J Med* 1990; 329:1085-0.
90. Milutinovic J, Fialkow P, Agodoa L, Phillips L, Bryant J. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol* 1983; 61:566-0.
91. Fick G, Duley I, Johnson A, Strain J, Manco-Johnson M, Gabow P. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1654-0.
92. Torra R, Badenas C, Pérez L, Estivill X, Darnell A. Hypertension in polycystic kidney disease types 1 and 2 its effect on the age of onset of end-stage renal disease. In: Sessa A, Conte F, Meroni M, Battini G, eds. *Hereditary Kidney Diseases*. Vol. 122, 1997:28-0.
93. Chapman A, Gabow P. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 52:S-71-S-73.
94. Zeier M, Ritz E, Geberth S, Gonzalo A. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1995; 78:255-0.
95. Giusti R, Neri M, Angelini D, Carlini A. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1993; 58:110-8.
96. Martin Z, Eberthard R, Staffen G, Ana G. Genesis and significance of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1994; 68:155-8.
97. Gabow P, Iklé D, Holmes J. Polycystic kidney disease: Prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med* 1984; 101:238-7.
98. Marcelli D, Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B. Hypertension as a factor on chronic renal insufficiency progression in polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:15-7.

99. Peterson J, Adler S, Burkart J, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-2.
100. Klahr S, Breyer J, Beck G, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2037-7.
101. The sixth report of the joint national committee on prevention, evaluation and treatment of high blood pressure. Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-45.
102. Messing E. Home screening for hematuria: Results of a multi-clinic study. *J Urol* 1992; 148:289.
103. Gabow P, Duley I, Johnson A. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992; XX:140-3.
104. Papanicolaou N, Pfister R, Yoder I. Spontaneous and traumatic rupture of renal cysts: Diagnosis and outcome. *Radiology* 1986; 160:99-3.
105. Abarbaned J, Benet A, Lask D. Sports hematuria. *J Urol* 1990; 143:887-0.
106. Zwettler U, Zeier M, Andrassy K, Rambašek M. Treatment of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease with aprotinin and desmopressin acetate. *Nephron* 1992; 60:374.
107. Kaehny W, Gabow P. Polycystic kidney disease: Clinical, radiologic and genetic approaches to problems in diagnosis, in Narins RG(ed): *Contemporary Issues in Nephrology: Diagnostic Techniques in Renal Disease*. New York: Churchill Livingstone, 1992:47-72.
108. Beebe D. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am Family Phys* 1996; 53:925-1.
109. Lieske J, Toback F. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1442-0.
110. Fick G, Gabow P. Natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Rev Med* 1994; 45:23-9.
111. Schwab E, Bander S, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987; 82:714-8.
112. Hatton J, Hughes M, Raymond C. Management of bacterial urinary tract infections in adults. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1264-2.
113. Perrone R. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int* 1997; 51:2022-6.
114. Torres V, Wilson D, Hattery R, Segura J. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:513-9.

115. Cristopher S, Yost A, Streem S. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: contemporary urological management. *Clinical Urology* 2000; 163:726-1.
116. Stewart J. End-stage renal failure appears earlier in men than in women with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:181-3.
117. Cowley Jr B, Rupp J, Muessel M, Gattone VI. Gender and the effect of gonadal hormones on the progression of inherited polycystic kidney disease in rats. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:265-2.
118. Johnson A, Gabow P. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1560-7.
119. Chapman A, Johnson A, Gabow P, Schrier R. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1349-4.
120. Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde C. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1354-9.
121. Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, Orte L, Ortunõ J. Influence of hypertension on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1996; 72:225-0.
122. Gabow P, Johnson A, Kaehny W, Manco-Johnson M, Duley I, Everson G. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11:1033-7.
123. Everson G. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:520-5.
124. Everson G, Emmett M, Brown R, Redmond P, Thichman D. Functional similarities of hepatic cystic and biliary epithelium: studies of fluid constituents and in vivo secretion in response to secretin. *Hepatology* 1990; 11:557-5.
125. Itai Y, Ebihara R, Rguchi N, et al. Hepatobiliary cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence and CT findings. *Am J Radiol* 1995; 164:339-2.
126. Thomsen H, Thaysen J. Frequency of hepatic cysts in adult polycystic kidney disease. *Acta med Scand* 1988; 381:224-1.
127. Telenti A, Torres V, Gross J, Van Scory R, Brown M, Hattery R. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clinic Proc* 1990; 65:933-2.
128. Que F, Nagorney D, Gross J, Torres V. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108:487-4.

129. Milutinovic J, Fialkow P, Rudd T, Agodoa L, Phillips L, Bryant J. Liver cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1980; 68:741-4.
130. Grünfeld J, Albouze G, Jungers P. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Adv Nephrol* 1985; 14:1-20.
131. Lindeberg M. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1992; 7:199-9.
132. Everson G. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1020-5.
133. Melnick P. Polycystic liver: analysis of 70 cases. *Arch Pathol* 1995; 59:162-2.
134. Dumont J, Fields M, Meyer R, Shay S, Conwell D, Brzezinski A. Alcohol sclerosis for polycystic liver disease and obstructive jaundice: use of a nasobiliary catheter. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1555-7.
135. Garber S, Mathieson J, Cooperberg P. Percutaneous sclerosis of hepatic cysts to treat obstructive jaundice in a patient with polycystic liver disease. *Am J Radiol* 1993; 161:77-8.
136. Lerner M, Roshkow J, Smithline A. Polycystic liver disease with obstructive jaundice: treatment with ultrasound-guided cyst aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:46-8.
137. Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. Ultrasonographic study of pancreatic in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997; 47:19-2.
138. Fick G, Johnson A, Hammond W, Gabow P. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2048-6.
139. Bosniak M, Ambos M. Polycystic kidney disease. *Semin Roentgenol* 1975; 10:133-3.
140. Scheff R, Zukerman G, Harter H. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Am Intern Med* 1980; 92:202.
141. Hadjiyannakis E, Evans D, Smellie W, Calne R. Gastrointestinal complications after renal transplantation. *Lancet* 1971; 2:781-5.
142. Guice K, Rattazzi L, Marchioro T. Colon perforation in renal transplant patients. *Am J Surg* 1979; 138:43-8.
143. Florijn K, Chang P, Van Der Woude F, Van Bockel J, Van Saase J. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in autosomal dominant polycystic kidney disease patients after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57:73-1.
144. Hossack K, Leddy C, Johnson A, Schrier R, Gabow P. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319:907-2.

145. Timio M, Monarca C, Pede S, Gentil S, Verdura C, Lolli S. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: A 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin Nephrol* 1992; 37:245-1.
146. Ivy D, Shaffer E, Johnson A, Kimberling W, Dobin A, Gabow P. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2032-6.
147. Nunez L, O'Connor L, Pinto A. Annuloaortic ectasia and adult polycystic kidney: A frequent association. *Chest* 1986; 90:299-0.
148. Chapman J, Hilson A. Polycystic kidneys and abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1980; 340:646-7.
149. Montoliu J, Torras A, Revert L. Polycystic kidneys and abdominal aneurysms. *Lancet* 1980; 340:1133-4.
150. Okamoto Y, Awazu A, Ono K, Nakayama K, Yamada K. Surgical treatment of abdominal aneurysms in hemodialysis patient with polycystic kidney. *Am J Surg* 1983; 52:719-4.
151. Norrgard O, Angquist K, Fodstad H, Forsell A, Lindberg M. Intracranial aneurysms and heredity. *Neurosurg* 1987; 20:236-9.
152. Schievink W, Torres V, Piepgras D, Wiebers D. Sacular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:88-5.
153. Chaveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grünfeld J. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45:1140-6.
154. van Dijk M, Chang P, Peters D, Breuning M. Intracranial aneurysms in polycystic kidney disease linked to chromosome 4. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1670-3.
155. Kaehny W, Bell P, Earnest M, Stears J, Gabow P. Family clustering of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987; 31:204.
156. Ruggieri P, Poulos N, Masaryk T. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: Screening with MR angiography. *Radiology* 1994; 191:33-9.
157. Huston J, Torres V, Sullivan P. Value of magnetic resonance angiography for detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1871.
158. Shinton R, Palsingh J, Williams B. Cerebral hemorrhage and berry aneurysms: Evidence from a family for a pattern of autosomal dominant inheritance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:838-0.
159. Chapman A, Rubinstein D, Hughes R, Johnson A, Gabow P, Kaeny W. Intracranial aneurysms in autosomal polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327:916-0.

160. Bear J, McManamon P, Morgan J. Age at clinical onset and at ultrasonographic detection of adult polycystic kidney disease: data for genetic counselling. *Am J Med Genet* 1984; 18:45-3.
161. Levine E, Grantham J. The role of computerized tomography in the evaluation of adult polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1981; 1:99-5.
162. Tado S, Yamagishi J, Kobayashi H, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol* 1983; 34:437-9.
163. Browne G, Jefferson J, Wright G, et al. Von-Hippel-Lindau disease: an important differential diagnosis of polycystic kidney disease. *Dialysis Transplantation* 1997; 1.
164. Breuning M, Snijdwint F, Dauwerse J, et al. Two steps procedure for early diagnosis of polycystic kidney disease with polymorphic DNA markers on both sides of the gene. *J Med Genet* 1990; 27:614-7.
165. Harris P, Thomas S, Ratcliffe P, Breuning M, Coto E, Lopez-Larrea C. Rapid genetic analysis of families with polycystic kidney disease 1 by means of a microsatellite marker. *The Lancet* 1991; 338:1484-7.
166. Thompson M, McInnes R, Willard H. *Genética Médica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1993:1-339.
167. Turco A, Peissel B, Rossetti S, Pignatti P. Rapid DNA-based prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Arch Ped Adolesc Med* 1994; 148:1101-2.
168. Harris P, Ward C, Peral B, Hughes J. Polycystic kidney disease 1: Identification and analysis of the primary defect. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1125-3.
169. Kääriäinen H. Polycystic kidney disease in children: A genetic and epidemiological study of 82 Finnish patients. *J Med Genet* 1987; 24:474-1.
170. Shimada K, Kawamoto A, Matsuabayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10:875-8.
171. Sagar-Malik A, Missouriis C, Gill J, Singer D, Markandu N, MacGregor G. Left ventricular mass in normotensive subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br Med J* 1994; 309:1617-8.
172. National Institutes of Health NIDDK, Digestive and Kidney Diseases. Patient survival, in 1996. Annual Data Report, U.S. Renal Data System 1996:E.1-E.2.
173. Ritz E, Zeier M, Schneider P, Jones E. Cardiovascular mortality of patients with polycystic kidney disease on dialysis: Is there a lesson to learn? *Nephron* 1994; 66:125-8.

174. Fitzpatrick P, Torres V, Charboneau J, Offord K, Holley K, Zincke H. Long-term outcome of renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:535-3.
175. Carson S, Kron R, Uchida K, Yokota K, West J, Weil RI. Colon perforation in renal transplant patients. *Ann Surg* 1978; 188:109-3.
176. Florijn K, Noteboom W, Van Saase J, Chang P, Breuning M, Vandenbroucke J. A century of mortality in five large families with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:370-4.
177. Schwartz G, Brion L, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatric clinics of North America* 1987; 34:571-90.
178. Seidel J. Epidemiology: definition and classification of obesity. In: Eds KPSM, ed. London: Blackwell Science, 1998:1-17.
179. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988; 16:1215.
180. Thompson A, Shen Y, Holman K, Sutherland G, Callen D, Richards R. Isolation and characterisation of (AC)<sub>n</sub> microsatellite genetic markers from human chromosome 16. *Genomics* 1992; 13:402-8.
181. Hakstian A, Rogers W, Cattell R. The behavior of numbers of factors rules with simulated data. *Multiv Behav Res* 1982; 17:193-19.
182. Carrol J, Green P, Schaffer C. Interpoint distance comparisons in correspondence analysis. *J Marketing Res* 1986; 23:271-0.
183. Fenton I, Sandkuijl L. Megabase/pkd: a genetic data for polycystic kidney disease. In: Breuning M, Devoto M, Romeo G, eds. *Polycystic kidney disease*. Vol. 97, 1992:118-7.
184. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2142-1.
185. Gretz N, Zeiir M, Gerberth S, Strauch M, Ritz E. Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:178-3.
186. Bennett W, Elzinga L. Clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1993; 44:74-9.
187. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1634-2.

188. Ecker T, Chapman A, Brosnahan G, Edelstein C, Johnson A, Schrier R. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Disease* 2000; 35:427-2.
189. Williams J, Coles G. Proteinuria: A direct cause of renal morbidity? *Nephron* 1994; 45:443-0.
190. Watson M. Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 51:353-65.
191. Ravine D, Walker R, Gibson R, Sheffield L, Kincaid-Smith P, Danks D. Treatable complications in undiagnosed cases of autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet* 1991; 337:127-9.
192. Hjelle J, Miller-Hjelle M, Poxton I, Kajander E, Ciftcioglu N, Jones M. Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2000; 57:2360-74.
193. Bozza A, Aguiari G, Scapoli C, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease linked to PKD2 locus in a family with severe extrarenal manifestations. *Am J Nephrol* 1997; 17:458-1.
194. Peral B, Ong A, San Millán J, Gamble V, Rees L, Harris P. A stable nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease 1 (PKD1). *Hum M Genet* 1996; 5:539-2.
195. Torres V. Hypertension, proteinuria, and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: where do we go from here? *Am J Kidney Disease* 2000; 35:547-0.

# NORMAS ADOTADAS

## **Ficha catalográfica (descritores)**

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde.  
DeCs – Descritores em ciência da saúde: lista alfabética 2. ed. Ver. Amp. São Paulo:  
BIREME, 1992. 111p.

## **Relatório:**

Normas para elaboração de Dissertação do Curso de mestrado em Ciências Médicas.  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado em  
Ciências Médicas. Florianópolis-SC, 1999.

## **Referências:** normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver)

International Committee of medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts  
submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47.

## **ANEXOS**

**ANEXO I**

**PROTOCOLO CLÍNICO**

NOME:

PRONTUÁRIO:

ADPKD- FAM:

LIGAÇÃO PKD 1 / 2/ 3

DATA DE NASCIMENTO:

CIDADE DE NASCIMENTO:

ENDEREÇO:

TELEFONE;

NOME DO MÉDICO:

ENDEREÇO DO MÉDICO:

RAÇA (1-CAUC /2-NEGRO / 3-ASIAN / 4- LATIN / 5-NAT / OUTRO)

SEXO : FEM / MASC

DATA DE REGISTRO:

DATA DE DIAGNÓSTICO:

DATA DE MORTE:

CLASSE SOCIAL:

PROFISSÃO:

DIAGNÓSTICO POR: 1- SINTOMAS / 2- HISTÓRIA FAMILIAR / 3-HIPERTENSÃO

**MEDICAÇÃO NA DATA DE REGISTRO: 1-SIM 2-NÃO**

---

HISTÓRIA DE ESPORTES DE CONTATO ( S/N )

---

## INVESTIGAÇÃO

PRIMEIRA CONSULTA AO DIAGNÓSTICO

ALTURA		.....	.....
PESO		.....	
PRESSÃO ARTERIAL	EM PÉ	.....	.....
	DEITADO	.....	.....
	PULSO EM PÉ	.....	
	PULSO DEITADO	.....	
SOPROS		S/N	S/N
RINS PALPÁVEIS		S/N	S/N
FÍGADO PALPÁVEL		S/N	S/N
CISTOS HEPÁTICOS		S/N	S/N
LITÍASE RENAL		S/N	S/N

## SANGUE

CREATININA		.....	.....
URÉIA		.....	.....
HEMOGLOBINA		.....	.....
HEMATÓCRITO		.....	.....
PLAQUETAS		.....	.....
COLESTEROL	TOTAL	.....	.....
	HDL	.....	.....
	LDL	.....	.....
	TRIGLICERÍDEOS	.....	.....

## URINÁLISE

SANGUE	S/N	S/N
PROTEÍNA	S/N	S/N
GLICOSE	S/N	S/N

## URINA 24 hs

VOLUME	.....	.....
Na 24 hs	.....	.....
CREAT. UR. (MMOL/L)	.....	.....
PLASMA CREAT	.....	.....
CLEARANCE CREAT.	.....	.....
EDTA – GFR	.....	.....

## OUTRAS INVESTIGAÇÕES

UROGRAFIA	S/N
ULTRASSOM	S/N
TOMOGRAFIA	S/N
ECOCARDIOGRAFIA	S/N

.....

## HISTÓRIA PREGRESSA

		IDADE DE INÍCIO	NUMERO DE VEZES
HIPERTENSÃO	S/N	.....	
HEMATÚRIA	S/N	.....	
LITÍASE RENAL	S/N	.....	
INFECÇÃO URINÁRIA	S/N	.....	
DOR LOMBAR	S/N	.....	
DOR TORÁXICA	S/N	.....	
PALPITAÇÃO	S/N	.....	
INS. CARDÍACA	S/N	.....	
SOPROS CARDÍACOS	S/N	.....	
INFARTO MIOCARDIO	S/N	.....	.....
AVC	S/N	.....	.....
H S ARACNÓIDE	S/N	.....	
DIÁLISE	S/N	.....	HD / CAPD / LDRT
TRANSPLANTE	S/N	.....	
AO DIAGNÓSTICO :	FUMO S/N	ALCOOL S/N	
	FUMO: PAROU / AUMENTOU / REDUZIU / O MESMO		
	ALCOOL: PAROU / AUMENTOU / REDUZIU / O MESMO		

.....

## HISTÓRIA FAMILIAR

ADPKD	S/N	PROGENITOR AFETADO	1 – MÃE	2 – PAI
DATA/IDADE DO PROGENITOR AO DIAGNÓSTICO	.....		.....	
DATA/IDADE DA MORTE DO PROGENITOR AFETADO	.....		.....	
DATA/IDADE DO INICIO DOS SINTOMAS	.....		.....	

## PROGENITOR AFETADO:

		IDADE DE INÍCIO
HIPERTENSÃO	S/N	.....
HEMATÚRIA	S/N	.....
LITIASSE RENAL	S/N	.....
INFECÇÃO URINÁRIA	S/N	.....
DOR LOMBAR	S/N	.....
INSUFICIÊNCIA CARDIACA	S/N	.....
SOPROS CARDIACOS	S/N	.....
DOR TORAXICA	S/N	.....
PALPITAÇÕES	S/N	.....
INFARTO MIOCARDIO	S/N	.....
AVC	S/N	.....
HEMORR. SUB ARACNOIDEA	S/N	.....
DATA/IDADE DIÁLISE	S/N	..... HD / CAPD / LDRT
DATA/IDADE TRANSPLANTE	S/N	.....

## SOMENTE MULHER

MENSTRUACÃO	S/N
DATA/IDADE MENOPAUSA	.....
PILULA ANTICONCEPCIONAL	S/N
NUMERO DE FILHOS	..... NUMERO DE GRAVIDEZ

NUMERO DE GRAVIDEZ COM HIPERTENSÃO .....

## COMENTÁRIOS

### PRESENÇA DE CISTOS:

RINS	S/N
FÍGADO	S/N
OVÁRIO	S/N
TESTÍCULO	S/N
PÂNCREAS	S/N

NÚMERO DE IRMÃOS: \_\_\_\_\_

2. irmãos não portadores: \_\_\_\_\_
3. não sabe: \_\_\_\_\_

1. irmãos portadores: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE FILHOS: \_\_\_\_\_

2. filhos não portadores: \_\_\_\_\_
3. não sabe: \_\_\_\_\_

1. filhos portadores: \_\_\_\_\_

### NÍVEL EDUCACIONAL:

Analfabeto/primário/secundário/superior      1/2/3/4

### MORADIA:

Própria/alugada/cedida      1/2/3

NÚMERO DE INDIVÍDUOS POR QUARTO: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE QUARTOS: \_\_\_\_\_

QUANDO NECESSITA ATENDIMENTO DE SAÚDE TEM FÁCIL ACESSO AO SERVIÇO?

S/N

QUAL O SERVIÇO DE SAÚDE QUE VOCE UTILIZA?

SUS/convênio/particular      1/2/3

**ANEXO II**  
**FICHA DE EVOLUÇÃO CLÍNICA**

**ADPKD – EVOLUÇÃO CLÍNICA**

**NOME**.....**FAMÍLIA:** .....**DATA:** .....

**PRONTUÁRIO:** ..... **Nº DNA**

HEMATÚRIA	S/N	ALTURA	
LITÍASE RENAL	S/N	PESO	
INFECÇÃO URINÁRIA	S/N	PA	em pé
DOR LOMBAR	S/N		deitado
INS. CARDÍACA	S/N		sentado
DOR TORÁCICA	S/N	PULSO	em pé
PALPITAÇÕES	S/N		deitado
INFARTO MIOCÁRDICO	S/N		sentado
AVC	S/N		
HIPERTENSÃO	S/N		
GRAVIDEZ	S/N		
SOPROS	S/N		
RINS PALPÁVEIS	S/N	D.....cm	E.....cm
FÍGADO PALPÁVEL	S/N	em cm.....	
CISTOS RENAIIS – aumento	S/N	em cm .....	

MEDICAMENTOS EM USO/DOSE:

.....  
.....  
.....

EXAMES LABORATORIAIS:

Creatinina: .....; uréia.....data:.....

Hemograma:.....data: .....

Colesterol total:.....LDL:.....HDL:.....data:.....

Triglicerídeos:.....data:.....

Urina: sangue S/N proteína S/N glicose S/N data:.....

Urina/24hs: volume:...ml Na/24hs:..... Ca/24hs:.....data:.....

Clearance de creatinina:.....data:.....

OUTRAS INTERCORRÊNCIAS/DATA

**ANEXO III**

**TABELA DE BURT**

Tabela de Burt: resultados das frequências e suas respectivas categorias após a análise de correspondência múltipla																						
Variáveis	FAMÍLIA	FAMÍLIA	LIT	LIT	PROT	PROT	HEM	HEM	HEM	ITU	ITU	HAS	HAS	HAS	RIM	RIM	RIM	FIG	FIG	FIG	Total	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	144
FAMÍLIA:1	18	0	3	15	7	11	7	11	9	11	9	12	10	8	6	12	10	9	10	8	9	144
FAMÍLIA:2	0	18	3	15	3	15	7	11	10	11	8	8	10	8	5	13	10	4	4	2	8	48
LIT:1	3	3	6	0	2	4	4	2	4	2	4	6	6	2	2	21	15	15	15	15	2	240
LIT:2	15	15	0	30	8	22	10	20	15	15	14	14	16	16	9	5	8	5	8	2	80	
PROT:1	7	3	2	8	10	0	4	4	6	6	4	8	12	14	2	6	20	11	11	15	208	
PROT:2	11	15	4	22	0	26	10	16	13	16	13	12	12	7	6	8	8	7	7	7	112	
HEM:1	7	7	4	10	4	10	14	14	0	10	4	12	14	8	5	17	12	12	12	10	176	
HEM:2	11	11	2	20	6	16	0	22	9	9	13	8	14	7	7	12	12	12	7	7	152	
ITU:1	9	10	4	15	6	13	10	9	19	9	19	7	10	4	4	13	7	9	14	10	136	
ITU:2	9	8	2	15	4	13	4	13	0	13	8	20	7	7	11	10	9	14	5	6	160	
HAS:1	12	8	6	14	8	12	12	14	6	13	7	0	16	0	0	16	0	5	10	11	128	
HAS:2	6	10	0	16	2	14	2	14	6	14	10	11	0	11	11	0	0	0	10	1	88	
RIM:1	6	5	2	9	5	6	6	5	7	5	4	9	13	9	16	0	25	9	9	16	200	
RIM:2	12	13	4	21	5	20	8	17	12	12	13	14	5	10	10	9	9	19	9	0	152	
FIG:1	9	10	4	15	8	11	7	12	7	12	7	14	7	5	10	11	1	16	0	17	136	
FIG:2	9	8	2	15	2	15	7	10	7	10	7	6	10	6	1	11	1	16	0	17	136	
Total	144	144	48	240	80	208	112	176	152	136	160	128	88	200	152	136	160	152	136	136	2304	

## **ANEXO IV**

### **Consentimento da Comissão de Ética do HU-UFSC**

Ilmo Sr.  
Prof. Marcelino Osmar Vieira  
Diretor Geral do Hospital Universitário- UFSC

Como aluna do mestrado em Ciências Médica estou desenvolvendo trabalho de pesquisa para defesa de tese intitulado – Doença renal policística autossômica dominante: Estudo comparativo das possíveis mutações genéticas e manifestações clínicas intra e interfamiliar.

Tendo em vista que este trabalho será realizado no Hospital Universitário solicito que o projeto de pesquisa seja apreciado por V. Sa. e encaminhado à comissão de ética para avaliação.

Para melhor entendimento, anexo o projeto que foi anteriormente avaliado pelo colegiado do mestrado.

Atenciosamente



Tânia Lucia Viana Dias

## **ANEXO V**

### **Carta informativa sobre a doença e os objetivos da pesquisa**

# **GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA**

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA-SERVIÇO DE GENÉTICA E NEFROLOGIA-UFSC

Prezado Sr.(a)

Nas últimas décadas a humanidade tem presenciado um avanço nas pesquisas em Medicina em uma velocidade jamais ocorrida antes.

Várias doenças hereditárias, das quais não se conhecia a causa, tiveram sua origem desvendadas e acena-se para um futuro próximo o tratamento específico de muitas delas.

O que propiciou esse avanço foi o desenvolvimento de técnicas que denominamos de "Biologia Molecular" ou "DNA Recombinante". Essas técnicas estão disponíveis em poucos laboratórios no Brasil e a maioria deles são particulares. Acreditamos que as Universidades devem desenvolver pesquisas e difundir o conhecimento para a nossa comunidade a fim de orientar os serviços de saúde e contribuir para um melhor atendimento aos pacientes.

Uma das doenças hereditárias em que já é possível um diagnóstico pré-sintomático pelas técnicas que citamos acima é a Doença Renal Policística.

Porque é importante um diagnóstico precoce desta doença?

Sabemos que a hipertensão arterial, fator agravante da lesão renal, aparece de forma precoce na Doença Renal Policística e pode levar à insuficiência renal crônica sendo necessário muitas vezes como forma de tratamento a diálise e o transplante renal. As mulheres com essa doença têm maiores riscos de complicação na gestação quando a hipertensão já está presente. O acompanhamento prenatal deve ser orientado para prevenir prejuízos para a mãe e seu filho. As infecções urinárias no sexo masculino são também fatores agravantes da doença e os pacientes devem ser orientados nesse sentido precocemente.

O diagnóstico da doença antes do aparecimento dos cistos renais e da hipertensão arterial é fundamental no intuito de orientar os pacientes para evitar ou reduzir os fatores que aceleram a insuficiência renal. Também permite que as pessoas afetadas possam fazer a sua programação familiar em um momento mais precoce na vida, evitando os problemas gestacionais que a doença provoca.

Com o propósito de investigar a doença no nosso meio e dar suporte e orientação às famílias afetadas e aos seus médicos, o Núcleo de Genética

Clínica e o Serviço de Nefrologia do curso de Medicina da UFSC criaram um grupo de estudos da Doença Renal Policística que está desenvolvendo os métodos de diagnóstico, controle precoce da doença. Este grupo de estudo também está empenhado na busca de conhecimento e atualização constante sobre a Doença renal Policística.

A nossa proposta é lhe convidar e à sua família a participar desse trabalho para o qual lhe forneceremos os resultados obtidos, a orientação familiar adequada e um relatório para seus médicos assistentes. No início da investigação é importante que tenhamos a participação de pessoas afetadas e não afetadas pela doença pois cada família tem um marcador genético próprio da Doença Renal Policística.. Uma vez que ele seja reconhecido, poderemos investigar todos os outros membros da família mesmo sem que tenhamos o diagnóstico clínico e mesmo em pacientes no início da vida.

Sua participação será importante para a melhoria do atendimento dos pacientes com Doença Renal Policística em nosso meio. Um maior conhecimento da doença e divulgação desse conhecimento permitirá uma assistência médica de melhor qualidade para você e seus descendentes.

Se for de seu interesse a participação, converse com os seus familiares para saber se eles também desejam e nos comunique que marcaremos uma consulta.

**PARA MARCAR CONSULTA:**

**TELEFONE: 048-3319154**

**DRA ELIANA TERNES PEREIRA**

**TELEFONE: 048-3319174**

**DRA TÂNIA LÚCIA VIANA DIAS**

**EXPLIQUE O MOTIVO DA CHAMADA**

**DEIXE SEU TELEFONE**

**ENTRAREMOS EM CONTATO LOGO QUE POSSÍVEL**