

## **Tolvaptan no tratamento da Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD): Eficácia e efeitos na qualidade de vida**

**Tolvaptan in the Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Efficacy and effects on quality of life**

**Tolvaptán en el Tratamiento de la Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante (ERPAD): Eficacia y efectos en la calidad de vida**

Recebido: 03/05/2025 | Revisado: 11/05/2025 | Aceitado: 11/05/2025 | Publicado: 14/05/2025

**Vitória Fernandes Serafim**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2112-1634>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: [vfs.vitoria@hotmail.com](mailto:vfs.vitoria@hotmail.com)

**Debora Estella Soares Silva Bucci**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2328-478X>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: [estellabucci@gmail.com](mailto:estellabucci@gmail.com)

**Amanda Morelli Araujo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7165-8655>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: [amanda\\_morelli14@hotmail.com](mailto:amanda_morelli14@hotmail.com)

**Vitória Cristina Silva de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4665-0816>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: [vitoriaccsz@hotmail.com](mailto:vitoriaccsz@hotmail.com)

**Alexandre Augusto Mannis**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2281-8775>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: [alexandre.mannis@prof.saocamilo-sp.br](mailto:alexandre.mannis@prof.saocamilo-sp.br)

### **Resumo**

A DRPAD causa cistos renais, aumentando o volume renal total (VRT) e levando à insuficiência renal crônica (IRC), com declínio da taxa de filtração glomerular (TFG). Mutações nos genes das policistinas alteram o influxo de cálcio e a produção de AMPc, formando cistos sob influência da vasopressina. Tolvaptan, um inibidor do receptor de vasopressina, visa retardar o declínio da função renal e melhorar a qualidade de vida. O objetivo desta revisão é demonstrar os efeitos do Tolvaptan na DRPAD, destacando sua eficácia e impacto na qualidade de vida e na progressão para IRC. Utilizou-se as bases de dados BVS, PubMed e New England Journal of Medicine, obtendo 446 resultados, dos quais 41 restaram após a triagem manual pelo Excel, incluídos ensaios clínicos, análises retrospectivas e coortes, sem restrição de idioma. Os resultados demonstraram que o Tolvaptan reduziu a proliferação de cistos, limitou a expansão do VRT em 2,6%, retardou a queda da TFG em até 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em 3 anos e prolongou a progressão para IRC em quase 8,5 anos. Efeitos colaterais incluíram aumento de até 138% no volume urinário, aumento de enzimas hepáticas e creatinoquinase. O monitoramento mensal nos primeiros 18 meses é crucial e a suspensão temporária reverte efeitos indesejados em casos de descompensação hepática. Logo, o medicamento mostra ser eficaz no tratamento da DRPAD, com prolongamento importante da vida renal. Apesar dos efeitos colaterais, o medicamento é seguro e eficaz, se monitorado adequadamente.

**Palavras-chave:** Tolvaptan; Rim Policístico Autossômico Dominante; Eficácia; Qualidade de Vida.

### **Abstract**

ADPKD causes kidney cysts, leading to an increase in total renal volume (TRV) and eventually evolves to chronic renal failure due to declining glomerular filtration rate (GFR). Mutations in polycystin genes alter calcium influx and cAMP production, resulting in cyst formation under the influence of vasopressin. Tolvaptan, a vasopressin receptor inhibitor, aims to slow renal function decline and improve quality of life. The review's objective is to demonstrate the effects of Tolvaptan in ADPKD, highlighting its efficacy and impact on quality of life and progression to kidney failure. Data were collected in BVS, PubMed and New England Journal of Medicine, yielding 446 results. After manual screening in Excel, 41 studies remained, including clinical trials, retrospective analyses and cohorts, without language restrictions. Results indicated that Tolvaptan reduced cyst proliferation, limited TRV expansion by 2.6%, delayed GFR decline by 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> over 3 years and extended time to kidney failure nearly by 8.5 years. Side

effects included up to a 138% increase in urine volume, elevated liver enzymes and creatine kinase levels. Monthly monitoring during the initial 18 months is crucial and temporary drug suspension reverses adverse effects in cases of hepatic decompensation. Overall, Tolvaptan appears effective in treating ADPKD, significantly prolonging renal lifespan. Despite side effects, the drug is safe and effective when appropriately monitored.

**Keywords:** Tolvaptan; Polycystic Kidney; Autosomal Dominant; Efficacy; Quality of Life.

### Resumen

La DRPAD provoca la formación de quistes renales, aumentando el volumen renal total (VRT) y conduciendo a insuficiencia renal crónica (IRC) debido a la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Las mutaciones en los genes de las policistinas alteran el ingreso de calcio y la producción de AMPc, favoreciendo la formación de quistes bajo la acción de la vasopresina. Tolvaptán, un antagonista del receptor de vasopresina, busca retrasar el deterioro de la función renal y mejorar la calidad de vida. Esta revisión tiene como objetivo analizar los efectos del Tolvaptán en la DRPAD, evaluando su eficacia e impacto en la calidad de vida y en la progresión hacia la IRC. Se consultaron las bases de datos BVS, PubMed y New England Journal of Medicine, con 446 resultados iniciales. Tras la selección manual en Excel, se incluyeron 41 estudios, entre ensayos clínicos, cohortes y análisis retrospectivos, sin restricción de idioma. Los datos indicaron que Tolvaptán redujo la proliferación de quistes, limitó el aumento del VRT en un 2,6%, retardó la caída de la TFG en hasta 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en tres años y retrasó la progresión a IRC por casi 8,5 años. Entre los efectos adversos se observaron aumento del volumen urinario en un 138%, elevación de enzimas hepáticas y creatina quinasa. El seguimiento mensual en los primeros 18 meses es esencial, y la suspensión temporal del fármaco revierte los efectos hepáticos. Tolvaptán se muestra eficaz y seguro cuando se administra con control adecuado.

**Palabras clave:** Tolvaptán; Riñón Poliquístico Autosómico Dominante; Eficacia; Calidad de Vida.

## 1. Introdução

A DRPAD é definida pelo surgimento de cistos renais, os quais provocam gradualmente perda de função renal e podem levar ao estágio final de IRC (Mader et al., 2022). É a doença monogênica renal mais comum, colocando-se como 40<sup>a</sup> causa de doença renal terminal (DRT) mundialmente em adultos. Também é responsável por até 10% dos pacientes com DRT na Europa, dos quais 70% evoluem para esse desfecho aproximadamente aos 65 anos (Guerra-Torres et al., 2020; Higashihara et al., 2020).

A DRPAD está relacionada especialmente com mutações nos genes PKD1 (85%) e PKD2 (15%), que codificam o epitélio tubular das proteínas policistina 1 (PC1) e policistina 2 (PC2), respectivamente (Torres et al., 2012). Elas controlam o influxo de cálcio e a produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), evitando o surgimento de cistos renais. O processo patológico se desenvolve quando o indivíduo porta o alelo mutado e, caso sofra perda total ou parcial do seu alelo previamente normal, minimiza a atividade das policistinas abaixo do nível crítico, alterando as vias moleculares e, portanto, acarreta proliferação celular com divisão desorientada, diminuição dos cílios tubulares e mudança de padrão celular absorptivo para secretório (Pei & Watnick, 2024).

Nesse sentido, a proliferação das células dos túbulos distal e coletor provoca o aumento da sua secreção de fluidos e expressão de citocinas pró-inflamatórias (Moriyama et al., 2021). Esse processo causa destruição do parênquima renal e é retroalimentado pela vasopressina (ADH), que favorece ainda mais a proliferação cística através do AMPc (Torres et al., 2017). Isso se deve, principalmente, porque a maioria dos cistos possuem receptores V2 de ADH ativadores da adenilato ciclase acoplada à proteína G que aumentam os níveis de AMPc, de forma que a aquaporina 2 (AQ2), que antes reabsorveria a água, passe a secretá-la e contribua para o crescimento dos cistos e do VRT (Pei & Watnick, 2024).

Assim, ocorre um mecanismo duplo para o surgimento da doença, chamado de teoria dos dois golpes. Nesse mecanismo, entende-se que doença se desenvolve em duas etapas: ocorrência de mutações genéticas predisponentes à formação cística e influência de fatores ambientais (Pei & Watnick, 2024).

Sob outra perspectiva, a evolução da doença ocorre gradualmente. Na infância precoce, costuma ser assintomática. Aos 18 anos, ainda não há sintoma, porém nota-se o aumento do VRT ao ultrassom. Já por volta dos 25 anos, o quadro clínico costuma desencadear-se com hipertensão arterial, e outros sintomas que se devem, principalmente, ao aumento do volume

renal, como dor nos flancos, plenitude abdominal, complicações urológicas (nefrolitíase, infecções e hematuria macroscópica) e complicações extra renais (aneurismas intracranianos, anormalidades de válvulas cardíacas e cistos hepáticos) (Anderegg et al., 2020).

A população pediátrica, quando possui manifestações precoces, apresenta um quadro distinto dos adultos, com proteinúria e diminuição da capacidade de concentração urinária, mas pode cursar também com hipertensão arterial (Mekahli et al., 2023). Dessa forma, é evidente que a doença impacta diretamente a saúde física, a psicológica e a qualidade de vida dos pacientes (Anderegg et al., 2020).

Em relação ao diagnóstico da DRPAD, quando há histórico familiar, se baseia nos exames de imagem como ressonância nuclear magnética e ultrassonografia de alta resolução segundo critérios de Mayo para alto risco de desenvolver a doença (Mekahli et al., 2024; Wulfmeyer et al., 2019). Quando não há histórico familiar ou quando o aspecto ou função dos rins não são compatíveis com a DRPAD, o teste genético é útil para identificar suas formas raras, evitando diagnósticos errôneos (Chebib et al., 2018). Além disso, é importante descartar algumas situações antes do diagnóstico definitivo, como acidose tubular renal, rins policísticos e múltiplos cistos renais simples (Masuda et al., 2023).

Já em meios de tratamento, é crucial que haja principalmente o bloqueio do estímulo do ADH, para controlar os níveis de AMPc e o crescimento de cistos da doença, e é nesse cenário que o Tolvaptan surge como alternativa (Pei & Watnick, 2024). Inicialmente, a droga era utilizada para tratar hiponatremia e só foi aprovado para o uso na DRPAD em 2014 no Japão e em 2018 nos Estados Unidos (EUA) (Mochizuki et al., 2021; Moriyama et al., 2021). Até o momento, ele é o único tratamento específico aprovado para tratar essa doença e possui a proposta de retardar a progressão da DRPAD para seu estágio terminal (Masuda et al., 2023; Thomas et al., 2021). Seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio do receptor V2 da vasopressina através do aumento de AMPc intracelular, o que reduz a ativação da adenilato ciclase e a ação da vasopressina na AQ2 (Müller et al., 2022). Ou seja, ao inibir o ADH, reduz a reabsorção anômala de água induzida pela AQ2, resultando em uma menor proliferação cística (Makabe et al., 2021; Wulfmeyer et al., 2019). Consequentemente, seu principal efeito colateral é a poliúria (Müller et al., 2022).

O efeito adverso mais encontrado é a injúria hepática e pode ocorrer sem correlação de dose ou período após o início do tratamento, mas também é conhecida a elevação dos níveis de creatinoquinase (CK), que podem levar à rabdomiólise (Estilo et al., 2022; Masuda et al., 2023).

Atualmente, a prescrição do Tolvaptan segue os seguintes critérios: adultos com DRPAD que possuem idade entre 18 e 55 anos somado à TFG estimada maior ou igual a 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e adultos com a idade nesse intervalo que estiveram ou estão em risco para doença rapidamente progressiva. O risco é mensurado por estar entre 1C e 1E na classificação de Mayo ou queda maior ou igual a 3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> por ano (Mekahli et al., 2024; Torres et al., 2017; Wulfmeyer et al., 2019).

Por outro lado, é crucial destacar algumas contraindicações importantes, como planejamento de gestação, gravidez, amamentação, alto risco de depleção de volume, incapacidade de responder à sede, hipernatremia, obstrução do trato urinário, uso de inibidores potentes do CYP3A e doença hepática significativa. É essencial estar ciente dessas contraindicações para garantir a segurança e eficácia do tratamento, proporcionando uma abordagem terapêutica adequada e individualizada (UpToDate, 2024).

O objetivo desta revisão é demonstrar os efeitos do Tolvaptan na DRPAD, destacando sua eficácia e impacto na qualidade de vida e na progressão para IRC.

## 2. Metodologia

Utilizou-se a metodologia de revisão bibliográfica (Snyder, 2019) de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados para o estudo e, qualitativa em relação à discussão realizada em cima desses artigos (Gil, 2017; Pereira et

al., 2018). Foi realizada uma revisão integrativa da literatura (Matos, 2015; Crossetti, 2012) com artigos encontrados nas plataformas PubMed, BVS e The New England Journal of Medicine (NEJM), a fim de abordar a seguinte temática: “*O uso do Tolvaptan como alternativa terapêutica na doença renal policística autossômica dominante: eficácia e efeitos na qualidade de vida*”.

A partir da estratégia PICO (P: pacientes com doença renal policística autossômica dominante; I: uso do Tolvaptan; C: não se aplica; O: efeitos na qualidade de vida e controle da progressão da doença para insuficiência renal crônica), foi utilizada a plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para obter os seguintes descritores: "Tolvaptan", "polycystic kidney", "autosomal dominant", "doença renal policística autossômica dominante", "rim policístico autossômico dominante".

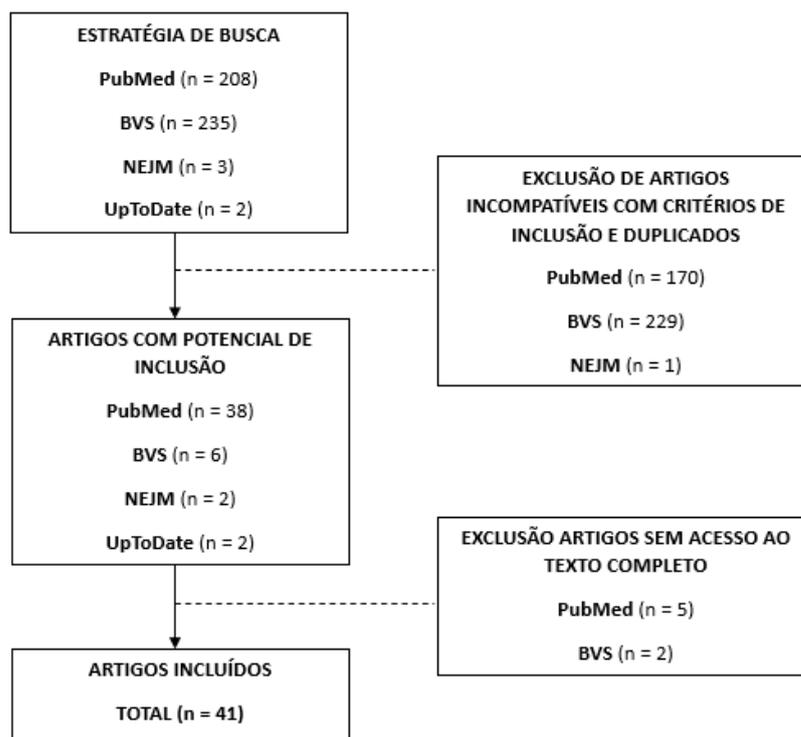
O filtro de busca nas bases de dados incluiu artigos publicados nos últimos 5 anos, exceto o NEJM, que foi utilizado para a busca dos estudos pilotos de avaliação de segurança e eficácia do Tolvaptan. A busca na base PubMed foi feita com o filtro “(Tolvaptan) AND (polycystic kidney) AND (autosomal dominant) NOT (autosomal recessive)”. Na BVS foi utilizado o filtro “(doença policística autossômica dominante) AND (Tolvaptan) NOT (doença policística autossômica recessiva)”. Por fim, no NEJM foram utilizados os termos “Tolvaptan” AND “autosomal dominant polycystic kidney disease” para busca dos estudos.

Com relação aos critérios de inclusão e exclusão, os artigos incluídos englobam: ensaios clínicos, estudos de coorte e análises retrospectivas; temática do uso do Tolvaptan exclusivamente na doença renal policística autossômica dominante e todos os idiomas disponíveis nas plataformas de busca. Já os artigos excluídos abordam: modelos de estudo que se esquivam dos estudos citados nos critérios de inclusão; artigos que englobam a doença renal policística autossômica recessiva; menção de outro medicamento além do Tolvaptan e artigos duplicados.

É importante ressaltar que o artigo de Chebib et al (2023), da Sociedade Americana de Nefrologia, é um guia que não corresponde ao desenho de estudo delimitado nos critérios de inclusão, mas foi utilizado para respaldo teórico para a redação do trabalho, principalmente da introdução, por conter uma sequência lógica que explica desde o diagnóstico até a terapia da DRPAD. Além disso, foram utilizadas referências do UpToDate para elucidação da farmacologia do Tolvaptan e fisiopatologia da DRPAD (UpToDate, 2024).

Considerando todos esses requisitos, foi utilizada a plataforma Microsoft Excel para realizar o tabelamento e a exclusão manual dos artigos encontrados, de acordo com os critérios estabelecidos. O processo de seleção dos artigos para a revisão foi esquematizado no fluxograma da Figura 1. Por fim, 41 artigos restaram para a revisão.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção de artigos para a revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

### 3. Resultados

A seguir, apresentam-se, no Quadro 1, a relação dos 41 artigos selecionados para compor o corpo da pesquisa, ou seja, os artigos que compõem os resultados e, que devem ser utilizados nas discussões:

**Quadro 1** - Levantamento estrutural dos artigos selecionados para discussão.

Numeração do artigo	Autores e ano de publicação	Título do artigo	Revista de publicação
1	Mader, G., Mladsí, D., Sanon, M., Purser, M., Barnett, C. L., Oberdhan, D., ... & Seliger, S. 2019	Um modelo de progressão da doença que estima o benefício do Tolvaptan no tempo até a doença renal terminal para pacientes com doença renal policística autossômica dominante de rápida progressão.	BMC Nephrology
2	Eiji Higashihara, Shigeo Horie, Satoru Muto, Haruna Kawano, Mitsuhiro Tambo, Tsuyoshi Yamaguchi, Satoru Taguchi, Shinya Kaname, Kenich Yokoyama, Tatsuya Yoshioka, Toshihito Furukawa, Hiroshi Fukuhara. 2020	Identificação por imagem de doença renal policística autossômica dominante de rápida progressão: estágios simples de elegibilidade para Tolvaptan.	Am J Nephrol
3	Guerra-Torres, X. E., Peña Esparragoza, J., Perez Fernandez, M., Fernandez Rodríguez, M., Mancha Ramos, J., Martinez Miguel, P., Rodriguez Puyol, D., & Bouarich, H. 2020	Segurança e tolerabilidade do Tolvaptan em uma coorte espanhola com doença renal policística autossômica dominante: uma experiência do mundo real.	Cureus
4	Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E., ... & Czerwiec, F. S. 2012	Tolvaptan em pacientes com doença renal policística autossômica dominante.	New England Journal of Medicine

5	Moriyama, T., Nakayama, Y., Soejima, M., Yokota, Y., Ota, K., Ito, S., Kodama, G., Nakamura, N., Kurokawa, Y., Yano, J., Ueda, U., Takamiya, Y., Kaida, Y., Hazama, T., Shibata, R., Koda, Y., & Fukami, K.  2021	Efeito do Tolvaptan no envolvimento renal em pacientes com doença renal policística autossômica dominante de acordo com diferentes mutações genéticas.	Clinical and experimental nephrology
6	Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Koch, G., ... & Sergeyeva, O.  2017	Tolvaptan na doença renal policística autossômica dominante em estágio avançado.	New England Journal of Medicine
7	Anderegg, M. A., Dhayat, N. A., Sommer, G., Semmo, M., Huynh-Do, U., Vogt, B., & Fuster, D. G.  2020	Qualidade de vida em pacientes com doença renal policística autossômica dominante tratados com Tolvaptan.	Kidney medicine
8	Mekahli, D., Guay-Woodford, L. M., Cadnapaphornchai, M. A., Greenbaum, L. A., Litwin, M., Seeman, T., Dandurand, A., Shi, L., Sikes, K., Shoaf, S. E., & Schaefer, F.  2023	Tolvaptan para crianças e adolescentes com doença renal policística autossômica dominante: ensaio clínico randomizado.	Clinical journal of the American Society of Nephrology
9	Chebib, F. T., Perrone, R. D., Chapman, A. B., Dahl, N. K., Harris, P. C., Mrug, M., ... & Torres, V. E.  2018	Um guia prático para o tratamento da DRPAD de progressão rápida com Tolvaptan.	Journal of the American Society of Nephrology
10	Masuda, H., Shimizu, N., Sekine, K., Okato, A., Hou, K., Suyama, T., Araki, K., Kojima, S., & Naya, Y.  2023	Eficácia e segurança da Tolvaptan para pacientes com doença renal policística autossômica dominante na prática real: um estudo retrospectivo em uma única instituição.	In vivo
11	Mochizuki, T., Muto, S., Miyake, M., Tanaka, T., & Wang, W.  2021.	Segurança e eficácia do Tolvaptan em pacientes reais com doença renal policística autossômica dominante - resultados provisórios da vigilância SLOW-PKD.	Clinical and experimental nephrology
12	Thomas, M., Gois, P. H. F., Butcher, B. E., Ta, M. H. T., & Van Wyk, G. W.  2021	Persistência do tratamento com Tolvaptan em pacientes com doença renal policística autossômica dominante: um uso secundário da análise de dados de pacientes no conjunto de dados IMADJIN®.	BMC nephrology
13	Müller, R. U., Messchendorp, A. L., Birn, H., Capasso, G., Cornec-Le Gall, E., Devuyst, O., ... & Gansevoort, R. T.  2022	Uma atualização sobre o uso de Tolvaptan para doença renal policística autossômica dominante: declaração de consenso em nome do Grupo de Trabalho da ERA sobre Doenças Renais Hereditárias, da Rede Europeia de Referência para Doenças Renais Raras e da Polycystic Kidney Disease International.	Nephrology Dialysis Transplantation,
14	Wulfmeyer, V. C., Auber, B., Haller, H., & Schmitt, R.  2019	Comparação de diferentes estratégias de seleção para elegibilidade ao Tolvaptan entre pacientes com doença renal policística autossômica dominante.	American Journal of Nephrology
15	Makabe, S., Manabe, S., Kataoka, H., Akihisa, T., Yoshida, R., Ushio, Y., Sato, M., Tsuchiya, K., Mochizuki, T., & Nitta, K.  2021	Aquaporina 2 urinária como um indicador potencial para prever a resposta ao Tolvaptan em pacientes com DRPAD.	Kidney international reports
16	Estilo, A., Tracy, L., Matthews, C., Riggen, M., Stenhagen, A., Wilt, T., Krakovich, A., Jones-Burton, C., George, V., McQuade, R., & Rahman, M.  2022	Avaliando o impacto de uma estratégia de avaliação e mitigação de riscos com Tolvaptan para monitorar a segurança hepática em pacientes com doença renal policística autossômica dominante.	Clinical kidney journal

17	Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyt, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Dandurand, A., Ouyang, J., Czerwiec, F. S., Blais, J. D., & TEMPO 4:4 Trial Investigators 2018.	Ensaio multicêntrico, aberto, de extensão para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento precoce versus tardio com Tolvaptan na doença renal policística autossômica dominante: o Ensaio TEMPO 4:4.	European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association
18	Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyt, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Lee, J., ... & Sergeyeva, O. 2021	Estudo multicêntrico da segurança a longo prazo do Tolvaptan na doença renal policística autossômica dominante em estágio avançado.	Clinical Journal of the American Society of Nephrology
19	Akihisa, T., Manabe, S., Kataoka, H., Makabe, S., Yoshida, R., Ushio, Y., Watanabe, K., Sato, M., Tsuchiya, K., Mochizuki, T., & Nitta, K. 2021	Efeito dose-dependente do Tolvaptan no prognóstico renal em pacientes com doença renal policística autossômica dominante.	Kidney360
20	Chebib, F. T., Zhou, X., Garbinsky, D., Davenport, E., Nunna, S., Oberdhan, D., & Fernandes, A. 2023	O Tolvaptan e o declínio da função renal em idosos com doença renal policística autossômica dominante: uma análise conjunta de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.	Kidney medicine
21	Schaefer, F., Mekahli, D., Emma, F., Gilbert, R. D., Bockenbauer, D., Cadnapaphornchai, M. A., Shi, L., Dandurand, A., Sikes, K., & Shoaf, S. E. 2019	Uso de Tolvaptan em crianças e adolescentes com doença renal policística autossômica dominante: justificativa e desenho de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	European Journal of pediatrics
22	Mekahli, D., Guay-Woodford, L.M., Cadnapaphornchai, M.A. et al. 2023	Estimativa do risco de progressão rápida da doença em pacientes pediátricos com doença renal policística autossômica dominante: um estudo randomizado com Tolvaptan.	Pediatr Nephrol
23	Higashihara, E., Nutahara, K., Itoh, M., Okegawa, T., Tambo, M., Yamaguchi, T., ... & Fukuhara, H. 2022	Desfechos de longo prazo do estudo longitudinal de eficácia com Tolvaptan na DRPAD.	Kidney International Reports
24	Torres, V. E., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Chapman, A. B., Ouyang, J., Lee, J., Japes, H., Nourbakhsh, A., & Wang, T. 2021	Tolvaptan em pacientes com DRPAD e função renal muito baixa.	Kidney international reports
25	Naranjo, J., Borrego, F., Rocha, J. L., Salgueira, M., Martín-Gomez, M. A., Orellana, C., Morales, A., Vallejo, F., Hidalgo, P., Rodríguez, F., Garófano, R., González, I., Esteban, R., & Espinosa, M. 2022	Experiência clínica real após um ano de tratamento com Tolvaptan em pacientes com doença renal policística autossômica dominante.	Frontiers in medicine
26	Edwards, M. E., Chebib, F. T., Irazabal, M. V., Ofstie, T. G., Bungum, L. A., Metzger, A. J., ... & Torres, V. E. 2018	Administração prolongada de Tolvaptan na doença renal policística autossômica dominante.	Clinical Journal of the American Society of Nephrology
27	Gkekas, E., Tang, T. Y. T., Green, A., Davidson, H., Fraser, R., Sayer, J. A., & Srivastava, S. 2022	Desfechos da coorte do nordeste da Inglaterra de pacientes com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) em uso de Tolvaptan.	Frontiers in Nephrology
28	Akihisa, T., Kataoka, H., Makabe, S., Manabe, S., Yoshida, R., Ushio, Y., ... & Nitta, K. 2022	Declínio inicial na TFGe para prever a resposta ao Tolvaptan na doença renal policística autossômica dominante.	Clinical and Experimental Nephrology
29	Shimoda, N., Ikeda, M., Yan, T., Kawasaki, S., Hiram, A., Kashiwagi, T., & Sakai, Y. 2022	Benefícios a longo prazo do tratamento com Tolvaptan em pacientes com doença renal policística autossômica dominante.	Journal of Nippon Medical School

30	Akinari Sekine, Junichi Hoshino, Takuya Fujimaru, Tatsuya Suwabe, Hiroki Mizuno, Masahiro Kawada, Rikako Hiramatsu, Eiko Hasegawa, Masayuki Yamanouchi, Noriko Hayami, Shintaro Mandai, Motoko Chiga, Hiroaki Kikuchi, Fumiaki Ando, Takayasu Mori, Eisei Sohara, Shinichi Uchida, Naoki Sawa, Kenmei Takaichi, Yoshifumi Ubara. 2020	A genética pode prever a eficácia do Tolvaptan na doença renal policística autossômica dominante.	Am J Nephrol
31	Raby, K. L., Horsely, H., McCarthy-Boxer, A., Norman, J. T., & Wilson, P. D. 2021	O perfil proteômico do exossomo urinário define a progressão rápida específica do estágio da doença renal policística autossômica dominante e a eficácia do Tolvaptan.	BBA advances
32	Schirutschke, H., Gross, P., Paliege, A., & Hugo, C. 2021	Avaliação de 10 anos da adesão e satisfação com as informações sobre o tolvaptan na DRPAD: um estudo piloto unicêntrico.	Dove Medical Press Limited
33	Alpers, D. H., Lewis, J. H., Hunt, C. M., Freston, J. W., Torres, V. E., Li, H., ... & Estilo, A. 2023	Padrão clínico de lesão hepática associada ao Tolvaptan em participantes de ensaios clínicos com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD): uma análise de ensaios clínicos essenciais.	American Journal of Kidney Diseases
34	Huh, H., Kim, Y. S., Chung, W., Kim, Y. L., Kim, Y., Han, S., Jung, Y., Na, K. Y., Lee, K. B., Oh, Y. K., Park, H. C., Han, S. H., Yoo, T. H., Kim, Y. H., Kim, S. W., Lee, K. W., Park, H. C., Kim, S. G., Kim, H., Lee, C. H., ... Kim, Y. C. 2023	Avaliação da segurança e eficácia em pacientes adultos com doença renal policística autossômica dominante tratados com Tolvaptan para o tratamento da doença renal policística autossômica dominante (ESSENTIAL): resultados de curto prazo durante o período de titulação.	Kidney research and clinical practice
35	Todorova, P., Arjune, S., Hendrix, C., Oehm, S., Schmidt, J., Krauß, D., ... & Müller, R. U. 2023.	Interação entre os determinantes que controlam o volume urinário em pacientes com DRPAD em uso de Tolvaptan e sua qualidade de vida.	Kidney International Reports
36	Borrego Utiel, F. J., & Merino García, E. 2020	Elevação da creatino quinase em pacientes com doença renal policística autossômica dominante em tratamento com Tolvaptan.	Clinical kidney journal
37	Kramers, B. J., van Gastel, M. D. A., Boertien, W. E., Meijer, E., & Gansevoort, R. T. 2019	A taxa de filtração glomerular é o principal preditor do volume urinário em pacientes com doença renal policística autossômica dominante tratados com Tolvaptan. A excreção osmolar diária é expressa como a relação osmolalidade urinária/creatinina.	American Journal of kidney diseases: the Journal of the National Kidney Foundation
38	Rodríguez-Espinosa, D., Broseta, J. J., Bastida, C., Álvarez-Mora, M. I., Nicolau, C., Alvarez, C., ... & Blasco, M. 2023	Determinantes do volume urinário em pacientes com DRPAD em uso do antagonista do receptor de vasopressina V2, Tolvaptan.	Nephron
39	Saito, R., Yamamoto, H., Ichihara, N., Kumamaru, H., Nishimura, S., Shimada, K., ... & Miyata, H. 2022	Persistência da medicação com Tolvaptan para doença renal policística autossômica dominante: um estudo de coorte retrospectivo utilizando o banco de dados Shizuoka Kokuho.	Medicine
40	Bennett, H., McEwan, P., Hamilton, K., & O'Reilly, K. 2019	Modelagem dos benefícios a longo prazo da terapia com Tolvaptan no declínio da função renal na doença renal policística autossômica dominante: uma análise exploratória utilizando o modelo de desfechos da DRPAD.	BMC nephrology
41	Zhou, X., Davenport, E., Ouyang, J., Hoke, M. E., Garbinsky, D., Agarwal, I., ... & Oberdhan, D. 2022	Análise de dados agrupados dos efeitos a longo prazo do tratamento com Tolvaptan na DRPAD.	Kidney International Reports

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

### 3.1 Estudos pioneiros

Inicialmente, o Tolvaptan era utilizado como medicamento para tratamento de hiponatremia, entretanto, com o surgimento de novos conhecimentos sobre seu funcionamento, alguns ensaios clínicos pilotos foram realizados para testar a sua segurança e eficácia no tratamento de pacientes com DRPAD, entre eles: “Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes” (TEMPO 3:4), “Replicating Evidence of Preserved Renal Function: and Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD” (REPRISE), TEMPO 4:4 e “Long-Term Extension” (Torres et al., 2012; Torres et al., 2018; Torres et al., 2017; Torres, Chapman, et al., 2021).

O TEMPO 3:4 (Torres et al., 2012) foi o primeiro estudo que testou a eficácia e segurança do uso do Tolvaptan na DRPAD. Realizado em 2012, envolveu 1445 pacientes de 18-50 anos com a doença, com VRT de 750 ml, clearance de creatinina (CICr) de 60 ml/min ou mais e uso médio de 95 mg/dia de Tolvaptan no período de três anos. Os achados mostraram que, comparado ao placebo, o grupo intervenção apresentou um crescimento do VRT 2,7% a menos, um declínio da função renal reduzido em 1,2 mg/ml/ano e uma TFG maior em 0,98 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/ano. Esses efeitos benéficos foram mais consistentes em pacientes maiores de 34 anos com hipertensão e VRT igual ou superior a 1500 ml. Entretanto, também houve efeitos colaterais, como aumento de frequência urinária, perda de água sem perda de eletrólitos (aquarese), polidipsia, poliúria e noctúria. Apenas dois pacientes sofreram com os efeitos adversos hepáticos, completando os critérios da lei de Hy - referente à injúria hepática provocada por fármaco -, com aumento de alanina aminotransferase (ALT) três vezes maior que o limite superior, que foi revertido após a suspensão do uso do medicamento. Por fim, o grupo do Tolvaptan apresentou aumento dos níveis de sódio sérico em 2,5 mmol/L e do ácido úrico em 1,5% vezes mais em relação ao grupo placebo.

Já o estudo REPRISE (Torres et al., 2017) foi um ensaio clínico randomizado anual, após cinco anos das descobertas do TEMPO 3:4, com o objetivo de entender como o medicamento atua em pacientes com DRPAD e doença renal crônica (DRC) em estágios mais avançados (entre G2 e G4). Os achados revelaram que os participantes que usaram o Tolvaptan apresentaram uma lentificação do declínio da TFG de 1,01 a 1,27 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em relação ao placebo, com reações mais benéficas em pacientes abaixo de 56 anos. Os efeitos colaterais - poliúria, noctúria, polidipsia, xerostomia, diarreia e fadiga - fizeram com que 6,8% dos pacientes do grupo do medicamento descontinuassem o seu uso. Além disso, 10,9% dos participantes em uso do Tolvaptan tiveram efeitos hepáticos, sendo 5,6% deles com aumento da ALT maior que três vezes do limite superior, que retornam ao normal após descontinuação do medicamento. O estudo também revelou que a monitorização mensal das enzimas hepáticas reduziu a frequência de injúria hepática induzida por droga. Não se sabia, até o momento, qual a influência desse medicamento a longo prazo.

Pouco tempo depois, em 2018, um terceiro ensaio clínico, denominado TEMPO 4:4 (Torres et al., 2018), foi executado para obtenção de dados de mais 2 anos dos pacientes dos estudos pioneiros sobre segurança e eficácia a longo prazo do uso do Tolvaptan em pacientes com DRPAD, principalmente no que se refere ao crescimento do VRT e no declínio da TFG. Nessa perspectiva, o TEMPO 4:4 indicou que o benefício na TFG observado nos pacientes do TEMPO 3:4 se manteve ao final do período, mas não houve mudança significativa no VRT, explicada como uma limitação do desenho do ensaio, que carece de randomização. A partir disso, novos estudos foram surgindo para ratificar os achados dos estudos pilotos e explorar novos possíveis benefícios do uso do Tolvaptan.

Por fim, o quarto estudo piloto, conhecido como Long-Term Extension (Torres, Chapman, et al., 2021), contempla pacientes que participaram das três pesquisas anteriores sobre o Tolvaptan, de modo a entender melhor a segurança e tolerabilidade da droga a longo prazo. Foram realizados testes de função hepática mensais nos primeiros 18 meses de exposição e, posteriormente, essas enzimas foram avaliadas trimestralmente. Os resultados mostraram que houve elevação de enzimas hepáticas em 61 pacientes, dos quais 10 participantes deste total descontinuaram o tratamento. Além disso, foi observado que as elevações de enzimas que preenchiam os critérios de Hy eram menos frequentes em pacientes que

participaram do grupo intervenção no REPRISE e TEMPO 4:4, quando comparados com os participantes do grupo placebo dos mesmos estudos, mostrando que a janela dos primeiros 18 meses de uso do fármaco é a que apresenta maior risco de reações adversas hepáticas.

### 3.2 Indicações de uso da droga e populações estudadas

A respeito da idade recomendada para o uso do medicamento, os ensaios clínicos pilotos TEMPO 3:4 e REPRISE definiram como critério de inclusão apenas idades entre 18 e 55 anos, dando margem para outros estudos analisarem a eficácia do Tolvaptan nos extremos da pirâmide etária (Torres et al., 2012; Torres et al., 2017). Em relação aos idosos, Chebib et al. (2023) conduziu uma análise de dados agrupados que comparou a função renal de pacientes com mais de 55 anos em oito ensaios clínicos pioneiros no estudo no Tolvaptan. Na maioria das pessoas com mais de 55 anos a taxa de declínio da TFG foi reduzida com o Tolvaptan em 1.66 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, anualmente. Os pacientes estavam sob rápida progressão, com a taxa anual de declínio da TFG de -3,99 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, uma melhora importante.

Crianças, adolescentes e idosos não foram contemplados nos ensaios clínicos pioneiros. Contudo, é relevante ter esses dados, uma vez que o fenótipo para a progressão da DRPAD em indivíduos jovens pode ocorrer independente da sua idade (Schaefer et al., 2019).

Buscando mais informações de como o Tolvaptan interferiria na TFG desta faixa etária, Mekahli et al. (2023) conduziu um ensaio clínico duplo cego multicêntrico, envolvendo vários países europeus com um grupo pediátrico entre 4 e 17 anos recebendo o medicamento e o outro, placebo. Sobre os efeitos colaterais, foram observados sinais de desidratação (taquicardia, xerostomia, sede, hipotensão) mais frequentes no grupo intervenção (35% dos pacientes) que no grupo placebo (14%), sendo a polaciúria o efeito adverso mais importante. Não houve casos de elevação de transaminases e injúria hepática. Por fim, o estudo afirma que o medicamento foi bem tolerado em crianças e adolescentes, contudo não mostra um efeito significativo do medicamento após um ano, ressaltando que são necessárias amostras maiores.

Em paralelo, há discussões sobre a TFG permitida para o uso do medicamento com segurança. No estudo TEMPO 3:4, a redução do declínio da TFG não foi demonstrável no estágio G1, foi estatisticamente significativa em G2 e mais marcante em G3a (Torres et al., 2012; Torres, Gansevoort, et al., 2021). Já no estudo REPRISE, foi mais significativo em G3a e G4 com TFG acima de 25 ml/min (Torres et al., 2017; Torres, Gansevoort, et al., 2021).

Tendo em vista que o TEMPO 3:4 e o REPRISE excluíram indivíduos com TFG abaixo de 25 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, um outro estudo foi elaborado no Japão acerca dos efeitos do Tolvaptan no estágio G5 de DRC, que contraindica o uso do fármaco em pacientes com TFG menor que 15 ml/min (Mochizuki et al., 2021; Torres et al., 2012; Torres et al., 2017). Nesse sentido, buscando avaliar o efeito do fármaco em indivíduos com TFG entre 15 a 29 ml/min, Torres et al (2021) apresentou uma análise retrospectiva, a qual sugere que iniciar o Tolvaptan nessas situações pode reduzir o declínio da TFG significativamente. Entretanto, o autor reforça a importância de realizar mais estudos sobre esse estágio de DRC, já que não conseguiu afirmar se tal uso traria beneficência ou apenas não maleficência.

### 3.3 Eficácia e efeitos na DRPAD

Estudos posteriores também analisaram a eficácia do Tolvaptan. Masuda et al. (2023) avaliou a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), que teve uma redução média de -5,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> após o primeiro ano de tratamento. Embora essa diminuição exceda a observada no ensaio REPRISE ao longo de um ano, a TFGe média após 3 anos de tratamento assemelhou-se à do primeiro ano. Assim, a função renal se manteve praticamente inalterada ao longo de 36 meses desde o início do tratamento. Com resultados semelhantes, Naranjo et al. (2022) avaliou hospitais espanhóis e descobriu que a TFG

reduziu 3,8 ml/min no primeiro mês de uso do Tolvaptan, permaneceu constante nos primeiros 6 meses e diminuiu 5,9 ml/min no 12º mês em comparação com o valor inicial.

Sob outra perspectiva, Edwards et al. (2018) demonstrou que o impacto do Tolvaptan na taxa de declínio da TFGe é sustentado, com uma redução média anual de 1,09 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ao longo de 7,5 anos, totalizando um benefício de 8,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, complementando os resultados do TEMPO 3:4 e REPRISE, que avaliaram o efeito do Tolvaptan em menor intervalo. Por outro lado, Gkekakos et al. (2022) estimou um benefício superior a 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ao longo de 3 anos de tratamento.

Há uma importante relação entre a queda inicial da TFG no primeiro mês de uso do Tolvaptan e o prognóstico renal após o 1º ano de tratamento, devido aos fenômenos hemodinâmicos e modificações no feedback tubuloglomerular (Naranjo et al., 2022). Com o aumento da aquarrese e melhora da função renal, ocorrem alterações iniciais maiores da TFGe após introdução do medicamento. Ademais, quanto maior o declínio inicial da TFGe, melhor o prognóstico renal, refletindo uma melhora subsequente da TFGe após 1 ano de tratamento (Akihisa et al., 2022; Naranjo et al., 2022).

A administração do Tolvaptan apresenta resultados favoráveis no volume renal total. Mekahli et al. (2023) observou uma redução no crescimento do volume renal de 2,6% com Tolvaptan, comparado a 5,8% do grupo placebo. Outro estudo mostrou que o VRT aumentou significativamente após 3 anos em pacientes que interromperam Tolvaptan, enquanto a função renal melhorou naqueles que mantiveram (Shimoda et al., 2022).

Outrossim, a perspectiva genética tem influência na eficácia do Tolvaptan no tratamento da DRPAD. Um estudo de 18 pacientes com DRPAD em tratamento com o medicamento demonstrou que os pacientes que não possuem as mutações PKD1 e PKD2 melhoraram menos as taxas de mudança anual na taxa de filtração glomerular estimada ( $\Delta eTFG/y$ ) e aumento percentual do VRT ao ano ( $\% \Delta VRT/y$ ) comparado aos pacientes que as possuíam (Sekine et al., 2020).

O estudo realizado por Raby et al. (2021) com amostras de pacientes com DRPAD antes e após 4 anos de terapia com o Tolvaptan evidenciou que o padrão de exossomos urinários variavam de acordo com a resposta ao tratamento. Os indivíduos com os menores declínios de TFG tinham uma maior regulação positiva do perfil de expressão proteômica após a terapia que antes do tratamento. Em paralelo, o grupo com respostas fracas ao medicamento possuíam uma regulação negativa dessas proteínas após a terapia.

### 3.4 Efeitos colaterais e adversos

Apesar da boa adesão ao Tolvaptan, 42% dos pacientes estão insatisfeitos com a falta de alerta sobre os efeitos colaterais pela equipe médica (Schirutschke et al., 2021). Os efeitos colaterais mais citados incluem poliúria, polaciúria, noctúria, polidipsia, hiperuricemia, fadiga e aumento das enzimas hepáticas (Torres et al., 2012; Torres, Gansevoort, et al., 2021), sendo a maioria de leve a moderada gravidade, com melhora a interrupção ou redução da dose (Huh et al., 2023).

Nesse sentido, os efeitos aquaréticos são causa comum de descontinuação do tratamento (Todorova et al., 2023). Com resultados semelhantes, a coorte de Anderegg et al. (2020) avaliou o impacto dos efeitos colaterais na qualidade de vida dos pacientes e percebeu que, após 1 ano, pacientes em uso de Tolvaptan tinham escores melhores de condicionamento físico quando comparados ao grupo sem Tolvaptan, associado a poucos efeitos colaterais. Nos primeiros 3 meses, 10,5% interromperam o tratamento devido aos efeitos aquaréticos e 5,3% devido à elevação das transaminases hepáticas.

Outra coorte, realizada por Todorova et al. (2023), avaliou a urina de 24h em pacientes com DRPAD em uso de Tolvaptan devido às frequentes queixas de poliúria e seu impacto na qualidade de vida. Houve um aumento de 138% no volume urinário em pacientes em uso de 0 a 45/15mg da droga, especialmente em jovens, com TFGe elevada, baixa estatura ou alta ingestão de sódio. Apesar do aumento do volume urinário, através da aplicação de questionários evidenciou-se que não houve impacto significativo na qualidade de vida física e emocional dos pacientes. Borrego Utiel & Merino García (2021)

mostraram que o volume urinário dobrou após a administração do medicamento. Com resultados semelhantes, Kramers et al. (2019) relatou um aumento de 128% no volume urinário, de  $2.584 \pm 839$ ml para  $5.930 \pm 1.790$ ml após 3 semanas de tratamento.

Para controlar os efeitos aquaréticos do Tolvaptan e aumentar a tolerabilidade, é recomendado ajustar a ingestão osmolar, horários e quantidades das refeições, para reduzir o débito urinário (Kramers et al., 2019). No estudo de Kramers et al. (2019), administrou-se 90 mg de Tolvaptan pela manhã e 30 mg à tarde, maximizando a inibição do receptor V2 durante o dia e minimizando à tarde. Nesse contexto, o volume urinário à tarde foi 41% maior que durante o dia devido à maior ingestão osmolar na refeição principal da tarde. Esse aumento do volume urinário durante o dia reduziu o volume urinário noturno, proporcionando mais conforto ao paciente.

Entre os efeitos adversos identificados nos estudos pilotos, a hepatotoxicidade é uma preocupação significativa, sobretudo nos primeiros 18 meses após o início da terapia com Tolvaptan (Alpers et al., 2023; Torres et al., 2012; Torres et al., 2017). Nesse contexto, Torres et al. (2021) avaliou enzimas hepáticas mensalmente nos primeiros 18 meses e a cada 3 meses depois. Analisou que 51 pacientes (2,8%) apresentaram elevação da ALT, e 8 interromperam o tratamento: 10 pacientes (0,6%) mostraram aumento da aspartato aminotransferase (AST), dois deles suspenderam a medicação.

Um estudo retrospectivo de Alpers et al. (2023) incluiu os 4 principais ensaios clínicos do tema, identificando 125 casos de prováveis de lesões hepáticas idiossincráticas associadas ao Tolvaptan, embora nenhum tenha sido definitivamente confirmado. No ensaio TEMPO 3:4, não foram registradas alterações significativas após 18 meses de administração, enquanto no estudo REPRISE, observou-se um aumento nas transaminases hepáticas 3 meses após o início do tratamento.

Ainda nesse contexto, o estudo de Estilo et al. (2023) buscou analisar a Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS) do Tolvaptan exigida pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, de forma retrospectiva. Os relatos de lesão hepática grave induzida por medicação, sintomas e níveis de enzimas hepáticas foram estudados quanto a sua gravidade e evidências. Cerca de 60 dos 6.711 pacientes do estudo preencheram os critérios para possível lesão hepática grave induzida por medicação e não houve associação de critérios demográficos e histórico médico.

### 3.5 Monitoramento do uso e doses

Em relação ao tempo de uso do medicamento e à incidência dos eventos, Estilo et al. (2022) ainda encontrou que, assim como foi observado nos estudos pilotos e nos artigos de Alpers et al. (2023) e Mochizuki et al. (2021), o período de até 18 meses de tratamento é o de maior risco para efeitos hepáticos. Um dos pacientes do estudo do primeiro autor apresentou um nível elevado de transaminases após 3 meses do início do tratamento, outros três casos apresentaram eventos relacionados com lesão hepática grave - um deles realizou exames de função hepática 49 dias antes do quadro - e nos quatro pacientes o evento foi solucionado com a interrupção do tratamento com Tolvaptan. Além disso, o estudo propõe que os eventos relacionados à disfunção hepática na população REMS foi menor do que nos ensaios clínicos como o TEMPO 3:4, pois a monitorização das transaminases, realizada mensalmente pelo estudo REMS e a cada quatro meses pelo TEMPO 3:4, permitia as alterações fossem identificadas precocemente no estudo REMS (Estilo et al., 2022). Similarmente, outro estudo recente apoia o monitoramento mensal das enzimas hepáticas para a prevenção de eventos adversos (Mochizuki et al., 2021).

Numa outra perspectiva, Rodríguez-Espinosa et al. (2023) evidencia que a CK também pode se elevar durante o tratamento da DRPAD com o Tolvaptan e que isso pode ter consequências como miosites e rabdomiólise. Entre os 99 pacientes do estudo, 27 sofreram elevações da CK nos quatro primeiros meses de tratamento após a elevação da dose de 60 para 90 mg/dia, mas tiveram melhora significativa após o retorno à dose anterior. Entretanto, nos pacientes que possuíam CK elevada, nenhuma relação foi estabelecida com idade, hipertensão, TFG ou VRT. Ademais, o mecanismo fisiopatológico não foi encontrado.

No mesmo cenário, o artigo de Akihisa et al. (2021) analisou uma coorte de maneira prospectiva e demonstrou resultados positivos de VRT e de TFGe em pacientes que foram tratados com uma dose maior do fármaco, sendo utilizada a dose diária média integrada de Tolvaptan ajustada ao peso. Essa padronização foi baseada no estudo TEMPO 3:4 que utilizou uma dose de 1,25 mg/kg/dia na população geral e uma dose de 1,46 mg/kg/dia em uma subpopulação japonesa. Assim, foram obtidos resultados de eficácia relacionados ao aumento do VRT e à redução da TFGe melhores na subpopulação japonesa. O estudo acrescenta que as influências étnicas devem ser consideradas, mas, se houver tolerância, o Tolvaptan deve ser administrado na dose máxima. Diante disso, o autor sugere que o peso dos pacientes também deve ser alvo de monitoramento frequente.

Buscando avaliar a adesão ao tratamento, a coorte japonesa de Saito et al. (2022) encontrou taxas de persistência de 10% a 40% menores comparados aos artigos pioneiros. Contudo, tal estudo não conseguiu identificar os fatores associados à descontinuação do tratamento. É essencial que o paciente tenha uma alta taxa de persistência, visto que a intervenção precoce e o tratamento a longo prazo podem melhorar a função renal dos pacientes com DRPAD e os custos econômicos e sociais despendidos com a IRC (Bennett et al., 2019; Shimoda et al., 2022; Zhou et al., 2022).

Atualmente, o Tolvaptan é o único medicamento aprovado que beneficia a redução do declínio da TFGe e da expansão do volume renal, retardando a progressão da DRPAD e a evolução para insuficiência renal (Todorova et al., 2023). O período para o desenvolvimento da insuficiência renal foi prolongado em pacientes tratados com Tolvaptan, especialmente quando iniciado precocemente (Mader et al., 2022). Em pacientes com DRPAD de progressão rápida, o tempo médio para alcançar a IRC era de 6.94 anos antes do tratamento com Tolvaptan. Após o tratamento, o tempo médio foi prolongado para 15.3 anos, representando um atraso médio de 8 anos e 4 meses na evolução para IRC (Gkekas et al., 2022).

#### 4. Discussão

Os ensaios pilotos sobre o Tolvaptan são de grande importância, uma vez que demonstram, desde o princípio, sua eficácia e segurança no tratamento da DRPAD (Torres et al., 2012; Torres et al., 2018; Torres et al., 2017; Torres et al., 2021). O primeiro estudo com o Tolvaptan, TEMPO 3:4, encontrou que o grupo intervenção apresentou mais mudanças positivas quando comparado com o placebo ao final de 3 anos, com restrição do crescimento de quase 3% do VRT, lentificação em 1,2 mg/ml/ano da perda de função renal e declínio da piora da TFG próximo de 1 ml/min/1,73/ano. É importante ressaltar que esses efeitos positivos foram mais expressivos em pacientes hipertensos, maiores de 34 anos e com VRT superior a 1,5L. No entanto, também foram detectados efeitos colaterais - poliúria, aquarese, polidipsia e noctúria - e reações adversas, como injúria hepática provocada pela droga e o aumento do sódio e do ácido úrico séricos (Torres et al., 2012).

No estudo REPRIZE, os participantes com DRPAD em estágios mais avançados de DRC fizeram uso do Tolvaptan durante um ano, revelando uma redução significativa do declínio da TFG de até 1,27 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/ano em relação ao placebo, principalmente na faixa etária inferior a 56 anos. Os efeitos colaterais foram os mesmos dos encontrados no TEMPO 3:4, somados à xerostomia, diarreia e fadiga, enquanto o aumento de ALT foi a principal reação adversa à droga. Além disso, notou-se que a monitorização mensal das enzimas hepáticas foi relevante na diminuição dos efeitos hepáticos indesejados (Torres et al., 2017).

Pouco tempo depois, surge o TEMPO 4:4, pesquisa que utilizou a mesma amostra do TEMPO 3:4 e REPRIZE para analisar a performance do mesmo medicamento a longo prazo. O desfecho do estudo indicou que os efeitos positivos sobre a TFG se mantiveram, mas não houve mudança significativa do VRT. A principal limitação relatada pelo autor foi a falta de randomização do ensaio clínico (Torres et al., 2018).

Já em 2021, o Long-Term Extension foi elaborado com pacientes englobados no TEMPO 3:4, REPRIZE e TEMPO 4:4, de forma a avaliar a tolerabilidade do Tolvaptan, principalmente em relação às suas repercussões hepáticas. Na

comparação entre os intervalos dos primeiros 18 meses de exposição e após esse período, observou-se aumento de enzimas hepáticas mais significativo no primeiro intervalo. Isso mostra que em até 1 ano e meio de tratamento os participantes são mais afetados pelos sintomas aquaréticos e pelo acometimento do fígado (Torres et al., 2021).

Assim, os estudos pilotos foram essenciais para delimitar o perfil geral do Tolvaptan, destacando sua eficácia, tolerabilidade e efeitos colaterais nos grupos mais afetados pela DRPAD - pacientes entre 18 e 55 anos, com TFG maior ou igual a 25 ml/min (Torres et al., 2012; Torres et al., 2017; Torres et al., 2021). A partir disso, outros pesquisadores buscaram avaliar a administração do Tolvaptan nos grupos não abordados pelos artigos pioneiros, como crianças, adolescentes, idosos e pessoas com perda grave da TFG.

Apesar do diagnóstico de DRPAD ser classicamente feito na fase adulta, é possível manifestar a doença já na infância, podendo ou não ter progressão igualmente rápida (Mekahli et al., 2023; Schaefer et al., 2019). Isso se deve aos fatores determinantes da progressão da DRPAD terem mais relação com o fenótipo individual se comparado à idade (Mekahli et al., 2023). Como demonstração, foi relatada uma proporção substancial de crianças e adolescentes com alto risco para insuficiência renal crônica, descrevendo idades que variaram de 4 a 17 anos (Mekahli et al., 2024).

Dessa forma, se justifica a importância de avaliar os efeitos do Tolvaptan nessa faixa etária, sobretudo em ensaios clínicos controlados. Em 2023, Mekahli et al. (2023) conduziu um ensaio clínico duplo cego multicêntrico com pacientes de 4 a 17 anos, para verificar os efeitos do Tolvaptan em crianças. Os resultados do estudo sugerem uma boa tolerabilidade e eficácia do medicamento, na medida que retardou a taxa de declínio da TFG. Entretanto, a amostra do estudo é restrita e não foram encontrados outros ensaios clínicos com essa abordagem.

Ao contrário da faixa etária mais jovem, não foram encontrados ensaios clínicos que avaliaram o perfil do Tolvaptan especificamente em idosos com DRPAD. Por outro lado, Chebib et al. (2023) descreveu os efeitos do Tolvaptan na TFG em indivíduos acima dos 55 anos, por meio de uma análise de dados agrupados, partindo de 8 estudos prévios. Houve uma melhora significativa na queda da TFG anual com o fármaco, sem efeitos colaterais que pudessem impactar o tratamento.

Em pessoas em estágio terminal de DRC, da mesma forma, não foram desenhados ensaios para análise da administração de Tolvaptan nesse grupo específico. Isso pode, por um lado, ser justificado pela contraindicação japonesa ao uso do Tolvaptan em estágio G5 da DRC, levando em consideração o fato do país ser um dos precursores na investigação do medicamento no tratamento da DRPAD (Mochizuki et al., 2021). Por outro lado, mais autores buscaram explicar essa restrição. Torres et al. (Torres, Gansevoort, et al., 2021) revelou que a redução do declínio da TFG seria pouco significativa no estágio G1 e atinge seu ápice entre os estágios G2 e G3a, enquanto no REPRISE, o benefício do medicamento se estendia até G4, antes de 25ml/min (Torres et al., 2017). O estágio G5 se mantém inconclusivo, apesar de não terem sido descritos efeitos colaterais importantes, portanto, entende-se que a TFG mais adequada para o uso do medicamento é entre G2 e início de G4 (Torres, Gansevoort, et al., 2021).

Em vários estudos, o Tolvaptan foi avaliado quanto aos seus efeitos na TFG. Apesar da redução inicial da TFG após o primeiro mês, houve uma melhora significativa após um ano, refletindo sua importância no prognóstico renal de pacientes com DRPAD, uma vez que a função renal se manteve praticamente inalterada ao longo de 36 meses desde o início do tratamento (Akihisa et al., 2022; Masuda et al., 2023; Naranjo et al., 2022). Outros ensaios clínicos também mostraram resultados positivos, indicando um benefício superior a 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ao longo de 3 anos e 8,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em aproximadamente 7 anos e meio de tratamento (Edwards et al., 2018; Gkekas et al., 2022).

O Tolvaptan também beneficia o VRT. Após o início do tratamento, um estudo clínico observou uma redução no aumento do VRT (2,6%) comparado ao grupo placebo (5,8%), indicando que o medicamento retarda a expansão do VRT e, conseqüentemente, a progressão da função renal em adultos com DRPAD (Mekahli et al., 2023). Um estudo adicional mostrou um aumento significativo no VRT após três anos em pacientes que cessaram o uso de Tolvaptan. Em contraste, pacientes que

continuaram o tratamento tiveram uma melhora significativa na taxa de deterioração da função renal, indicando que o uso prolongado da droga preserva a função renal (Shimoda et al., 2022).

No que tange à genética, o Tolvaptan mostrou melhores resultados de eficácia em pacientes com as mutações PKD1 e PKD2, em detrimento dos portadores da DPRAD por outras mutações, critério, portanto, que pode definir tratamento (Sekine et al., 2020). Além disso, o estudo de Raby et al. (2021) demonstrou que, através do exame de exossomos urinários, se pode estabelecer um parâmetro não invasivo para avaliação da eficácia individual e da progressão da DPRAD.

Além disso, o Tolvaptan também pode atrasar a progressão para IRC em média 8 anos e 4 meses (Gkekas et al., 2022). No entanto, efeitos colaterais, como poliúria e polidipsia, são razões frequentes para interrupção do tratamento, agravados pela falta de alertas e disponibilização de informações pela equipe médica (Mochizuki et al., 2021; Schirutschke et al., 2021; Todorova et al., 2023; Torres et al., 2012). A hepatotoxicidade, resultando no aumento das transaminases hepáticas, é a reação adversa mais grave, especialmente nos primeiros 18 meses (Alpers et al., 2023).

O efeito colateral mais notável do Tolvaptan é a poliúria. Estudos mostram um aumento significativo no volume urinário, variando de 128% a 138% após a administração do medicamento (Kramers et al., 2019; Todorova et al., 2023). Houve também uma correlação identificada entre o aumento percentual no volume urinário e fatores como idade jovem, TFG elevada ou consumo elevado de sódio. Embora questionários tenham avaliado o impacto da poliúria na qualidade de vida, não foram encontrados dados significativos correlacionando o aumento do volume urinário com a qualidade de vida física e emocional dos pacientes (Todorova et al., 2023).

É responsabilidade da equipe médica informar adequadamente os pacientes sobre os efeitos colaterais do Tolvaptan e sugerir medidas para controlar os efeitos aquaréticos. Recomendações sobre ingestão osmolar, horários e quantidades de refeições podem reduzir o débito urinário, promovendo maior adesão ao tratamento (Kramers et al., 2019).

Sobre a monitorização dos pacientes em tratamento com o Tolvaptan, fica evidente que o acompanhamento mensal das transaminases hepáticas é essencial para evitar lesões hepáticas graves, pois permite que o medicamento seja interrompido antes que o quadro se agrave. Também houve concordância que o período dos 18 meses do início do tratamento é a principal fase do acompanhamento, pois é o intervalo com maior chance de lesão hepática (Alpers et al., 2023; Estilo et al., 2022; Mochizuki et al., 2021; Torres et al., 2017).

Outra questão sobre monitorização é o nível sérico de CK, que pode se elevar quando a dose da medicação é aumentada. Dessa forma, a CK deve ser acompanhada nos pacientes em tratamento da DPRAD com o Tolvaptan tendo em vista a prevenção de eventos adversos, principalmente nos pacientes que necessitam de doses maiores (Rodríguez-Espinosa et al., 2023).

Ademais, foi revelado que a dose máxima do Tolvaptan calculada através do ajuste do peso traz resultados melhores na TFG e no VRT comparada às doses convencionais, além de ser bem tolerada. Portanto, quanto mais delicado o caso do paciente e quanto maior for sua variação de peso, mais interessante é otimizar o tratamento com o Tolvaptan (Akihisa et al., 2021).

Dessa forma, os estudos recentes evidenciam que a equipe de saúde deve estar preparada para o acompanhamento minucioso dos pacientes com DPRAD, com principal enfoque nas transaminases hepáticas, na CK e no peso, visando uma menor incidência de eventos adversos e um melhor resultado de eficácia do Tolvaptan (Akihisa et al., 2021; Alpers et al., 2023; Rodríguez-Espinosa et al., 2023).

## 5. Considerações Finais

Atualmente, o Tolvaptan é o único medicamento aprovado que demonstrou benefícios na desaceleração da queda da TFG e na redução da expansão do VRT, contribuindo, portanto, no retardo da progressão da DRPAD e na evolução para IRC.

Apesar da constatação de diversos efeitos colaterais e adversos, identificados nos estudos como leves ou moderados, o medicamento demonstrou ser eficaz e seguro, se monitorado corretamente. Vale ressaltar que a orientação médica é essencial para alertar os pacientes sobre os efeitos aquaréticos e hepatotóxicos, recomendando hábitos mais adequados, de forma a diminuir seus impactos.

Nos estudos analisados, os que mais se beneficiaram do uso da medicação foram pacientes entre 34 e 56 anos, hipertensos, entre os estágios G2 e G4 e possuíam, ao menos, 1,5L de VRT. Sobre a dosagem ideal do Tolvaptan, mostrou-se necessário um esquema de progressão de dose, avaliando a eficácia e os efeitos adversos, individualizando-a de acordo com a tolerância de cada paciente.

Entretanto, por se tratar de uma nova droga, muitos estudos chegaram a desfechos inconclusivos, o que leva à necessidade da realização de mais pesquisas englobando a população infantil e idosa, indivíduos nos estágios G1 e G5, além de explorar as diferentes eficácias por tipo de mutação genética. Ademais, a ausência de estudos brasileiros abordando os efeitos do Tolvaptan restringe a viabilidade de sua introdução no país, considerando recursos financeiros, o Sistema Único de Saúde (SUS) e a realidade dos pacientes.

## Referências

- Akihisa, T., Kataoka, H., Makabe, S., Manabe, S., Yoshida, R., Ushio, Y. et al. (2022). Initial decline in eGFR to predict tolvaptan response in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 26(6), 540-51.
- Akihisa, T., Manabe, S., Kataoka, H., Makabe, S., Yoshida, R., Ushio, Y. et al. (2021). Dose-dependent effect of tolvaptan on renal prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney360*. 2(7), 1148-51.
- Alpers, D. H., Lewis, J. H., Hunt, C. M., Freston, J. W., Torres, V. E., Li, H. et al. (2023). Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in trial participants with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): an analysis of pivotal clinical trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 81(3), 281-93. e1.
- Anderegg, M. A., Dhayat, N. A., Sommer, G., Semmo, M., Huynh-Do, U., Vogt, B. et al. (2020). Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with tolvaptan. *Kidney medicine*. 2(2), 162-71.
- Borrego Utiel, F. J. & Merino García, E. (2021). Glomerular filtration rate is the main predictor of urine volume in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with tolvaptan when daily osmolar excretion is expressed as urinary osmolality/creatinine ratio. *Clinical Kidney Journal*. 14 (3), 1031-3. <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1290-5>.
- Chebib, F.T., Perrone, R. D., Chapman, A. B., Dahl, N. K., Harris, P. C., Mrug, M. et al. (2018). A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *Journal of the American Society of Nephrology*. 29(10), 2458-70.
- Chebib, F.T., Zhou, X., Garbinsky, D., Davenport, E., Nunna, S., Oberdhan, D. et al. (2023). Tolvaptan and kidney function decline in older individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease: a pooled analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Kidney Medicine*. 5(6), 100639.
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Maria Da Graça Oliveira Crossetti. Rev. Gaúcha Enferm.*33(2),8-9.
- Edwards, M. E., Chebib, F. T., Irazabal, M. V., Ofstie, T. G., Bungum, L. A., Metzger, A. J. et al. (2018). Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 13(8), 1153-61.
- Estilo, A., Tracy, L., Matthews, C., Rikken, M., Stenhagen, A., Wilt, T. et al. Evaluating the impact of a Risk Evaluation and Mitigation Strategy with tolvaptan to monitor liver safety in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical kidney journal*. 15(8), 1553-61.
- Gil, A. C. (2017). Como elaborar projetos de pesquisa. (6ed.). Editora Atlas.
- Atlas Gkekakos, E., Tang, T. Y. T., Green, A., Davidson, H., Fraser, R., Sayer, J. A. et al. (2022). Outcomes from the Northeast England cohort of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients on tolvaptan. *Frontiers in Nephrology*. 2, 984165. doi: <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.984165>;
- Guerra-Torres, X. E., Esparragoza, J. P., Fernandez, M. P., Rodríguez, M. F., Ramos, J. M., Miguel, P. M. et al. (2020). Safety and Tolerability of Tolvaptan in an Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Spanish Cohort: A Real-World Experience. *Cureus*. 12(9), e10207. doi: 10.7759/cureus.10207.
- Higashihara, E., Horie, S., Muto, S., Kawano, H., Tambo, M., Yamaguchi, T. et al. (2020). Imaging identification of rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease: simple eligibility criterion for tolvaptan. *American Journal of Nephrology*. 51(11), 881-90.
- Huh, H., Kim, Y. S., Chung, W., Kim, Y. L., Kim, Y., Han, S. et al. (2023). Evaluating the Safety and effectiveness in adult Korean patients treated with Tolvaptan for management of autosomal dominant polycystic kidney disease (ESSENTIAL): short-term outcomes during the titration period. *Kidney Research and Clinical Practice*. 42(2), 216.

- Kramers, B. J., van Gastel, M. D., Boertien, W. E., Meijer, E. & Gansevoort, R. T. (2019). Determinants of urine volume in ADPKD patients using the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan. *American Journal of Kidney Diseases*. 73(3), 354-62.
- Mader, G., Mladi, D., Sanon, M., Purser, M., Barnett, C. L., Oberdhan, D. et al. (2022). A disease progression model estimating the benefit of tolvaptan on time to end-stage renal disease for patients with rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC nephrology*. 23(1), 334.
- Makabe, S., Manabe, S., Kataoka, H., Akihisa, T., Yoshida, R., Ushio, Y. et al. (2021). Urinary aquaporin 2 as a potential indicator predicting tolvaptan response in patients with ADPKD. *Kidney International Reports*. 6(9), 2436-44.
- Masuda, H., Shimizu, N., Sekine, K., Okato, A., Hou, K., Suyama, T. et al. (2023). Efficacy and safety of tolvaptan for patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in real-world practice: A Single Institution Retrospective Study. *in vivo*. 37(2), 801-5.
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9. Recuperado de <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>.
- Mekahli, D., Guay-Woodford, L. M., Cadnapaphornchai, M. A., Goldstein, S. L., Dandurand, A., Jiang, H. et al. (2024). Estimating risk of rapid disease progression in pediatric patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a randomized trial of tolvaptan. *Pediatric Nephrology*. 39(5), 1481-90.
- Mekahli, D., Guay-Woodford, L. M., Cadnapaphornchai, M. A., Greenbaum, L. A., Litwin, M., Seeman, T. et al. (2023). Tolvaptan for children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 18(1), 36-46.
- Mochizuki, T., Muto, S., Miyake, M., Tanaka, T. & Wang, W. (2021). Safety and efficacy of Tolvaptan in real-world patients with autosomal dominant polycystic kidney disease-interim results of SLOW-PKD surveillance. *Clinical and Experimental Nephrology*. 25(11), 1231-9. doi: 10.1007/s10157-021-02100-0.
- Moriyama, T., Nakayama, Y., Soejima, M., Yokota, Y., Ota, K., Ito, S. et al. (2020). Effect of tolvaptan on renal involvement in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease according to different gene mutations. *Clinical and Experimental Nephrology*. 25(3), 251-60. doi: 10.1007/s10157-020-01988-4.
- Müller, R-U, Messchendorp, A. L., Birn, H., Capasso, G., Cornec-Le Gall, E., Devuyt, O. et al. (2022). An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 37(5), 825-39.
- Naranjo, J., Borrego, F., Rocha, J. L., Salgueira, M., Martín-Gomez, M. A., Orellana, C. et al. (2022). Real clinical experience after one year of treatment with tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Frontiers in Medicine*. 29(9), 987092. doi: 10.3389/fmed.2022.987092. eCollection 2022.
- Pei, Y. & Watnick, P. (2024). Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Genetics of the disease and mechanisms of cyst growth. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd-genetics-of-the-disease-and-mechanisms-of-cyst-growth>.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Raby, K. L., Horsely, H., McCarthy-Boxer, A., Norman, J. T. & Wilson, P. D. (2021). Urinary exosome proteomic profiling defines stage-specific rapid progression of autosomal dominant polycystic kidney disease and tolvaptan efficacy. *BBA advances*. 13(1), 100013. doi: 10.1016/j.bbadv.2021.100013. eCollection 2021.
- Rodríguez-Espinosa, D., Broseta, J. J., Bastida, C., Álvarez-Mora, M. I., Nicolau, C., Alvarez, C. et al. (2023). Creatine kinase elevation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients on tolvaptan treatment. *Nephron*. 147(3-4), 152-7.
- Saito, R., Yamamoto, H., Ichihara, N., Kumamaru, H., Nishimura, S., Shimada, K. et al. (2022). Persistence of tolvaptan medication for autosomal dominant polycystic kidney disease: A retrospective cohort study using Shizuoka Kokuho Database. *Medicine*. 101(40), e30923.
- Schaefer, F., Mekahli, D., Emma, F., Gilbert, R. D., Bockenbauer, D., Cadnapaphornchai, M. A. et al. (2019). Tolvaptan use in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of a two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Pediatrics*. 178, 1013-21.
- Schirutschke, H., Gross, P., Paliège, A. & Hugo, C. (2021). 10-Year Evaluation of Adherence and Satisfaction with Information about Tolvaptan in ADPKD: A Single-Center Pilot Study. *Patient preference and adherence*. 4(15), 1941-52. doi: 10.2147/PPA.S325738. eCollection 2021.
- Sekine, A., Hoshino, J., Fujimaru, T., Suwabe, T., Mizuno, H., Kawada, M. et al. (2020). Genetics may predict effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Nephrology*. 51(9), 745-51.
- Shimoda, N., Ikeda, M., Yan, T., Kawasaki, S., Hiram, A., Kashiwagi, T. et al. (2022). Long-term benefits of treatment with tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of Nippon Medical School*. 89(3), 287-94.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Thomas, M., Gois, P. H. F., Butcher, B. E., Ta, M. H. & Van Wyk, G. W. (2021). Treatment persistence to tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a secondary use of data analysis of patients in the IMADJIN® dataset. *BMC nephrology*. 22, 1-9.
- Todorova, P., Arjune, S., Hendrix, C., Oehm, S., Schmidt, J. & Krauß, D. et al. (2023). Interaction between determinants governing urine volume in patients with ADPKD on tolvaptan and its impact on quality of life. *Kidney International Reports*. 8(8), 1616-26.
- Tolvaptan. (2024). Drug information [Internet]. In: UpToDate. c2024. <https://www.uptodate.com/contents/tolvaptan-drug-information>.
- Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyt, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E. et al. (2012). Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 367(25), 2407-18.

Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Dandurand, A. et al. (2018). Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4: 4 Trial. *Nephrology dialysis transplantation*. 33(3), 477-89.

Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Koch, G. et al. (2017). Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 377(20), 1930-42.

Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Lee, J. et al. (2021). Multicenter study of long-term safety of tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 16(1), 48-58.

Torres, V. E., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Chapman, A. B., Ouyang, J., Lee, J., et al. (2021). Tolvaptan in ADPKD patients with very low kidney function. *Kidney international reports*. 6(8), 2171-8.

Wulfmeyer, V. C., Auber, B., Haller, H. & Schmitt, R. (2019). Comparison of different selection strategies for tolvaptan eligibility among autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *American Journal of Nephrology*. 50 4), 281-90.

Zhou, X., Davenport, E., Ouyang, J., Hoke, M. E., Garbinsky, D., Agarwal, I., et al. (2022). Pooled data analysis of the long-term treatment effects of tolvaptan in ADPKD. *Kidney international reports*. 7(5), 1037-48. 12.