

# ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

ÍNDICE	1
I – INTRODUÇÃO	4
1. A eritropoiese	4
1.1 A eritropoetina	5
1.2 O papel da EPO na eritropoiese	6
1.3 O receptor da EPO	9
2. A anemia	12
II – DOENÇA RENAL CRÓNICA, ANEMIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR	13
1. A doença renal crónica	14
1.1 Definição de DRC	15
1.2 Diagnóstico e monitorização da progressão da DRC	16
1.3 Estadiamento da DRC	20
1.4 Causas e consequências da DRC	22
Hipertensão arterial	
Diabetes mellitus	
Dislipidemia	
Proteinúria	
Osteodistrofia renal	
Uremia	

2. A DRC e o risco cardiovascular	28
2.1 Epidemiologia da DCV na DRC	28
A diminuição da TFG e os eventos cardiovasculares	
A proteinúria e os eventos cardiovasculares	
2.2 Mecanismos fisiopatológicos das complicações cardiovasculares da DRC	31
3. A anemia secundária à DRC	32
3.1 Patogenia da anemia na DRC	32
3.2 Diagnóstico	34
3.3 Apresentação clínica	35
III – A SÍNDROME DE ANEMIA-CARDIO-RENAL: será que existe?	36
1. O papel da DRC	37
2. O papel da DCV	38
3. O papel da anemia	39
3.1 Influência da concentração de hemoglobina no sistema cardiovascular	40
3.2 Fisiopatologia do dano cardíaco determinado pela anemia	42
3.3 A influência da anemia na insuficiência cardíaca congestiva	44
3.4 A anemia e a hipertrofia ventricular esquerda na DRC	45
4. Implicações clínicas e terapêuticas	46
IV - A EPO NA TERAPÊUTICA DA SÍNDROME DE ANEMIA-CARDIO-RENAL	48
1. O tratamento com rhEPO	48
1.1 Doses, vias de administração e farmacocinética da rhEPO	49
1.2 Efeitos benéficos	50
1.3 Efeitos adversos	52

2. A resistência ao tratamento com rhEPO	53
2.1 Mecanismos de resistência à rhEPO	54
A deficiência de ferro	
A inflamação	
O receptor da EPO	
O hiperparatiroidismo	
Outros factores de resistência à rhEPO	
2.2 Estratégias para vencer a resistência à rhEPO	60
3. Tratamento com outros AEEs e perspectivas futuras	61
V – CONCLUSÕES	64
VI – REFERÊNCIAS / BILIOGRAFIA	66

# I - INTRODUÇÃO

Os últimos avanços na compreensão do processo de eritropoiese têm permitido esclarecer algumas questões importantes sobre a patofisiologia, diagnóstico e tratamento da anemia, levando a uma melhor compreensão da homeostase do oxigénio. A caracterização da anemia e a sua relação com os níveis séricos de eritropoietina (EPO) pode ser extremamente útil no estabelecimento de critérios clínicos de diagnóstico e fundamenta a decisão do tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs).

A eritropoietina recombinante humana (rhEPO) assim como outros AEEs são hoje em dia largamente utilizados no tratamento de anemias associadas a várias condições, incluindo a doença renal crónica (DRC), as desordens inflamatórias crónicas e o cancro.

## 1. A ERITROPOIESE

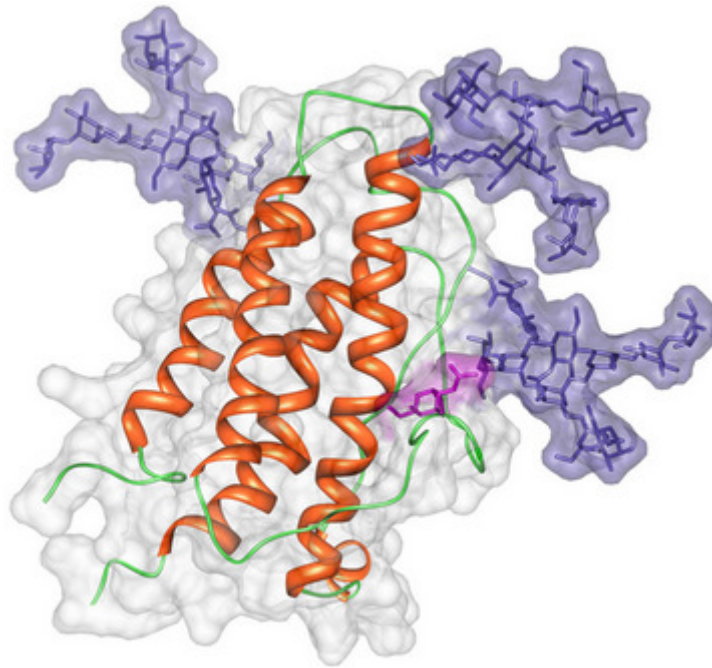
Em humanos adultos o processo de eritropoiese envolve a produção de cerca de  $2 \times 10^{11}$  glóbulos vermelhos (eritrócitos) por dia, ou  $2,3 \times 10^6$  células por segundo, e é regulado por um mecanismo de *feedback* que envolve principalmente a hormona eritropoietina (EPO) [1]. Uma vez que os eritrócitos são por excelência os transportadores de oxigénio no organismo, é vital que a sua produção contínua seja fortemente regulada. Normalmente, a EPO está presente no plasma numa concentração de  $10^{-11}$  M, sustentando um hematócrito de aproximadamente 0,45% ao nível do mar. Alterações nos níveis circulantes de EPO, na sua função, ou na sua acção nas células-alvo pode conduzir a importantes modificações no número de eritrócitos e, subsequentemente, na capacidade transportadora de oxigénio do organismo.

O tamanho óptimo da massa eritróide é alcançado quando a taxa de produção de eritrócitos se equivale à demanda de oxigénio pelos tecidos. Vários e complexos mecanismos reguladores controlam os diversos eventos necessários para manter uma população contínua de células eritróides maduras. Isto é operado pelo efeito combinado de factores de crescimento que permitem a proliferação celular e de factores de transcrição que activam a expressão de genes específicos da linhagem eritróide.

As desordens associadas a níveis excessivamente altos de eritrócitos são denominadas *eritocitoses*, enquanto os estados com níveis anormalmente baixos de eritrócitos são conhecidos como *anemias*.

### **1.1 A eritropoetina (EPO)**

Durante as últimas seis décadas a bioquímica e a fisiologia da EPO tem sido estudada extensivamente. O gene humano da EPO é o gene de cópia simples localizado na região 5.4Kb do DNA genómico do cromossoma 7 (7pter-q22) <sup>[2]</sup>. Contém 4 intrões e 5 exões, codificando um péptido de 193 aminoácidos. Um outro péptido hidrofóbico, de 27 aminoácidos, responsável pela condução da sequência, é clivado durante a secreção, o que leva à formação de um péptido de 166 aminoácidos, de peso molecular 18,398 <sup>[3]</sup>. A arginina carboxílica-terminal é perdida na EPO renal e recombinante, devido a um processo pós-translacional, por uma carboxipeptidase intracelular. A molécula final de EPO <sup>[4]</sup> é uma glicoproteína com um conteúdo de ~40% em hidratos de carbono, com 4 locais de glicosilação, uma na ligação-O da Serina 126 e três na ligações-N das Asparaginas 24,38 e 83.



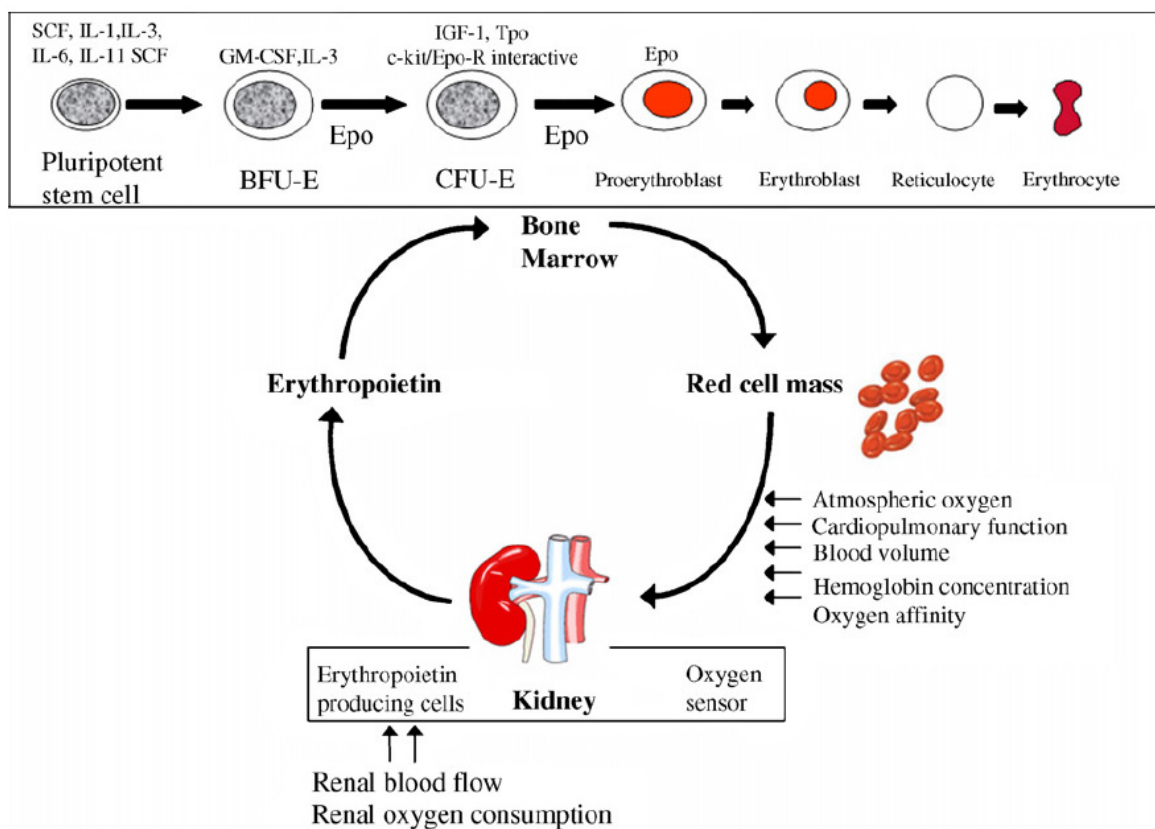
**Figura 1** – Estrutura tridimensional da eritropoietina.  
[retirado de <http://www.nuigalway.ie/chemistry>]

Nos adultos, a EPO é produzida principalmente nas células do córtex renal, contabilizando para ~90% dos níveis plasmáticos de EPO. O fígado é o principal local de produção secundária de EPO, apesar de existirem outros locais de produção extra-renal, incluindo o baço, os pulmões, os testículos, o cérebro e as células progenitoras eritróides <sup>[5]</sup>. Nos últimos anos uma vasta série de outros tecidos tem sido associada com a expressão de EPO e do seu receptor<sup>[5]</sup>.

## 1.2 O papel da EPO na eritropoiese

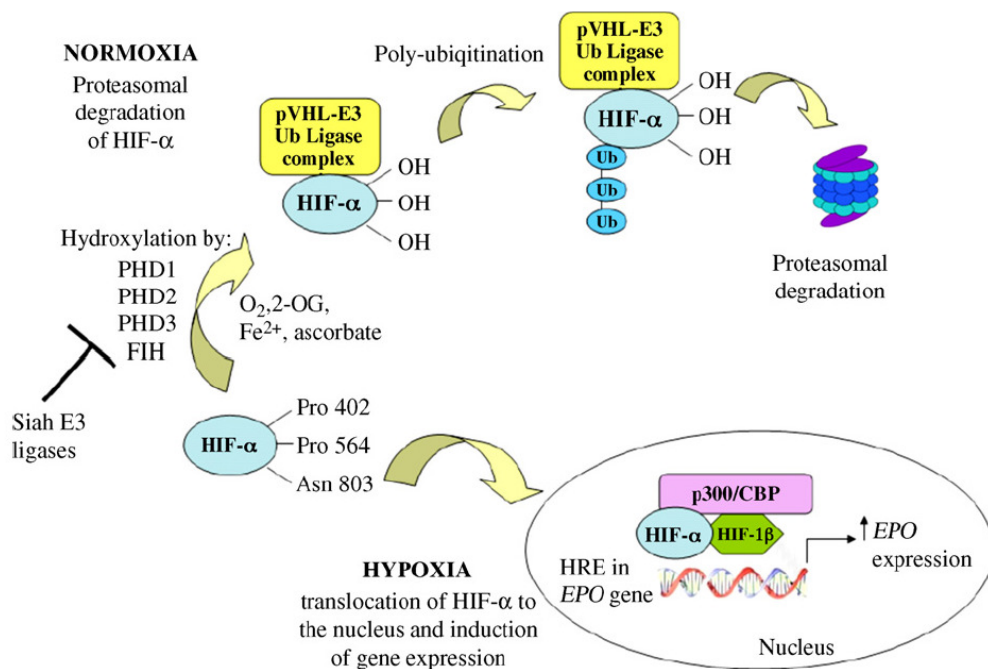
O turnover das células hematopoiéticas em humanos adultos é estimado em cerca de 1 trilhão de células por dias, incluindo a formação de 200 bilhões de eritrócitos <sup>[6]</sup>.

A massa eritróide circulante reflecte um equilíbrio dinâmico entre a proliferação de glóbulos vermelhos regulada pela EPO e a subsequente perda ou destruição dos eritrócitos maduros. A produção de EPO é controlada por um mecanismo de *feedback* clássico (ver figura 2) e os seus efeitos são mediados através de receptores da eritropoietina (EPO-R) presentes na superfície celular. Os factores que afectam a oxigenação do rim, tais como a pressão parcial do oxigénio inspirado ou a deficiente função cardio-pulmonar que perturba a normal perfusão renal, podem aumentar a produção de EPO e estimular a eritropoiese. De modo oposto, o aumento do fornecimento de oxigénio ao rim reduz o estímulo para síntese de EPO [2].



**Figura 2** – O mecanismo de *feedback* da produção de eritropoietina. O factor de crescimento que regula a maturação dos eritrócitos a partir das *stem cells* hematopoiéticas (HSCs) a na medula óssea está destacado. [retirado de Hodges *e col.* (2007)<sup>[1]</sup>]

Em geral, a concentração plasmática de EPO mostra uma relação inversa com a capacidade transportadora de oxigênio do sangue [7]. Os níveis normais de EPO (<5-25 U/L) podem aumentar exponencialmente (cerca de 1000 vezes) na anemia severa. Por outro lado, a inapropriada sobreprodução de EPO pode conduzir a eritocitose, aumento da viscosidade sanguínea e diminuição do fluxo sanguíneo. O aumento da produção de EPO é sobretudo dependente da síntese *de novo* de EPO e não tanto da libertação de reservas pré-formadas nas células produtoras. A hipóxia induz um aumento nos níveis de RNA mensageiro da EPO (EPO mRNA) que resulta de um aumento na transcrição gênica e da estabilização do EPO mRNA (figura 3). O tempo de semi-vida do EPO mRNA durante a hipóxia está aumentado cerca de 7 vezes [2].



**Figura 3** – A regulação da expressão da EPO em hipóxia. Em normóxia a HIF- $\alpha$  é hidroxilada pelas PHDs na presença de co-substratos de  $Fe^{2+}$  e de 2-oxogluutarato levando em associação com o complexo VHL-E3 ligase e em última instância à degradação pelo proteossoma. Os níveis das PHDs são modulados em parte pelas Siah E3 ligases. Na hipóxia, a HIF- $\alpha$  mantém-se não hidroxilada e é translocada para o núcleo, onde se liga a HIF-1 $\beta$  e estimula a expressão dos genes alvo, incluindo o da EPO. [retirado de Hodges *et al.* (2007) [11]]

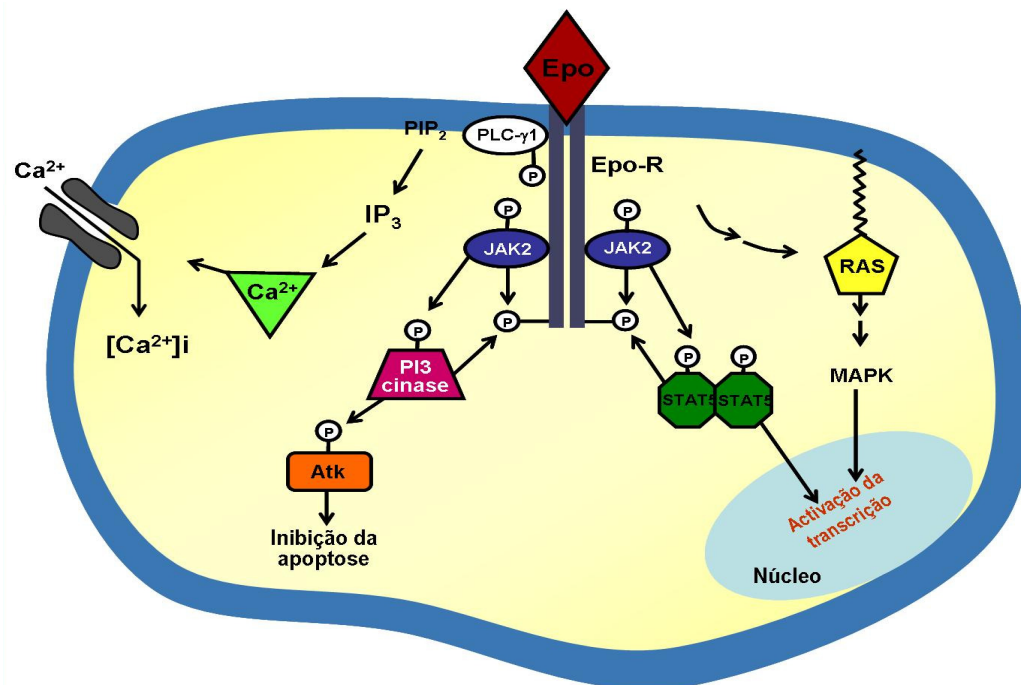


A concentração de EPO circulante mantém a eritropoiese, contrabalançando a diferenciação das células progenitoras eritróides com os níveis de apoptose celular. As grandes células progenitoras eritróides primitivas quiescentes necessitam de EPO para entrar no ciclo celular enquanto a EPO actua como um factor de sobrevivência para os últimos progenitores, prevenindo a apoptose e permitindo a sua diferenciação final. O controlo fino da eritropoiese resulta também de uma resposta seleccionada dos progenitores eritróides à EPO, visto que células com o mesmo potencial de diferenciação requerem diferentes concentrações de EPO para completar a maturação <sup>[8]</sup>. Assim, os factores chave que determinam o destino individual das células eritróides são a concentração de EPO no meio envolvente e a sensibilidade da célula à EPO <sup>[6]</sup>.

### 1.3 O receptor da EPO

A EPO liga-se a um receptor (EPO-R) de superfície das células progenitoras eritróides que, na medula óssea, regula a proliferação, diferenciação e sobrevivência destas células <sup>[9]</sup>. O EPO-R é uma proteína constituída por 508 aminoácidos e é membro de uma superfamília de receptores de citocinas <sup>[1] [10]</sup>. Na medula óssea, os progenitores eritróides são as principais células-alvo da EPO. Durante o processo de diferenciação estas tornam-se mais sensíveis à EPO devido ao aparecimento de EPO-Rs na sua superfície, com as células progenitoras nos estágios finais de diferenciação eritróide, CFU-E (CFU, “*colony-forming units*”) e os pro-eritroblastos a terem a mais alta expressão de EPO-Rs): aproximadamente 1000 receptores por célula <sup>[1] [10]</sup>. O número de EPO-Rs por célula diminui gradualmente durante a diferenciação das células eritróides, e alguns estudos tem demonstrado que os reticulócitos e os eritrócitos maduros não possuem receptores de EPO <sup>[10] [11] [12]</sup>.

O EPO-R é um receptor transmembranar (tipo I) no domínio extracelular. Este pertence à superfamília de citocinas e consiste em 8 exões (domínio extracelular: 1-5; domínio transmembranar: 6; domínio intracelular: 7,8). O domínio intracelular não apresenta qualquer actividade cinase. A EPO induz a homodimerização do EPO-R, com subsequente activação do receptor associado JAK2 tirosina cinase, levando à fosforilação dos resíduos de tirosina do EPO-R, transdução de sinal e activação do factor de transcrição 5 (STAT5), bem a como uma variedade de outros alvos (figura 4).



**Figura 4** – Representação esquemática das principais vias de transdução de sinal induzidas pela eritropoietina.

[Adaptado de Smith *e col.* (2003) <sup>[10]</sup>].

Um número de proteínas com domínios de homologia Src 2 (SH2), tais como a PI3 cinase, tornam-se associadas e são activadas. A PI<sub>3</sub> cinase suprime a apoptose pela via de activação do seu effector Akt. A interacção da EPO com o seu receptor leva também à activação da via ras/MAPK e à activação do factor nuclear kB (NF-kB) dependente da transcrição <sup>[10]</sup>.

Um dos maiores efeitos da interacção EPO com o seu receptor é o aumento da concentração cálcio livre intracelular. A ligação da EPO ao receptor leva à fosforilação da PLC- $\gamma$ 1 que é então translocada do citosol para a membrana plasmática, onde forma um complexo com o EPO-R. A activação da PLC- $\gamma$ 1 leva à hidrólise do PIP2 dando origem ao IP<sub>3</sub>, o qual, por sua vez, induz a libertação de Ca<sup>2+</sup> armazenado. As proteínas dos canais de cálcio podem também tornar-se fosforiladas durante a activação mediada pelo EPO-R <sup>[10]</sup>.

Para além dos precursores eritróides o EPO-R é também expresso nos megacariócitos, células neuronais, células do rim, carcinoma da mama e células retiniais isquémicas <sup>[10]</sup>. No coração o EPO-R é expresso no epicárdio e pericárdio <sup>[13]</sup>. A forma solúvel do EPO-R (contendo os exões 1-4) tem sido descrita como sendo resultante de um “*splicing*” alternativo. Tem sido sugerido que a forma solúvel do EPO-R contribui para a resistência à eritropoietina <sup>[14]</sup>.

## **2. A ANEMIA**

A anemia é uma deficiência funcional de eritrócitos maduros, que leva à diminuição da capacidade transportadora de oxigénio do sangue, com hipóxia tecidual, e uma variedade de consequências clínicas, incluindo fraqueza, fadiga, aumento do débito cardíaco, aumento da morbidade e mortalidade, e diminuição da qualidade de vida. A anemia é um distúrbio muito comum e, provavelmente, ainda muito insuficientemente reconhecido.

A anemia pode ser classificada de acordo com mecanismos como o nível de produção de GV, de destruição, ou de perda, e por parâmetros morfológicos das células eritróides, tais como o tamanho, a cor e a forma/configuração, assim como pelos índices dos GV, volume corpuscular médio (MCV), concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC) e hemoglobina corpuscular média (MCH). A anemia pode também ser classificada com base nos níveis de EPO presentes em circulação, uma vez que a EPO é a principal hormona responsável pela manutenção da linhagem eritróide. Classificar as anemias em relação com os níveis de EPO é também útil para fornecer uma justificação para o tratamento das anemias com AEEs <sup>[1]</sup>.

Um caso especialmente importante de anemia que surge na doença renal crónica. A anemia associada à doença renal pode estar presentes em doentes com insuficiência renal aguda ou crónica e está essencialmente relacionada com uma deficiência quase completa da produção de EPO, devido à perda de tecido renal funcional. Esta anemia tem sido extremamente estudada porque determina muitos sintomas incapacitantes e está associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares.

## II – DOENÇA RENAL CRÓNICA, ANEMIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A perda progressiva da função renal com o tempo na maioria dos pacientes com doença renal crónica (DRC) é uma consequência bem conhecida. Devido ao importante papel que o rim desempenha na manutenção da homeostase, a diminuição da função renal está associada a complicações em praticamente todos os sistemas orgânicos (figura 5). A intervenção terapêutica nas fases iniciais da doença pode prevenir ou atenuar algumas destas complicações, bem como a abrandar progressão para insuficiência renal (IR). A anemia é considerada uma consequência da DRC por diversas razões. Além disso, DRC parece ser um factor de risco para a doença cardiovascular (DCV).

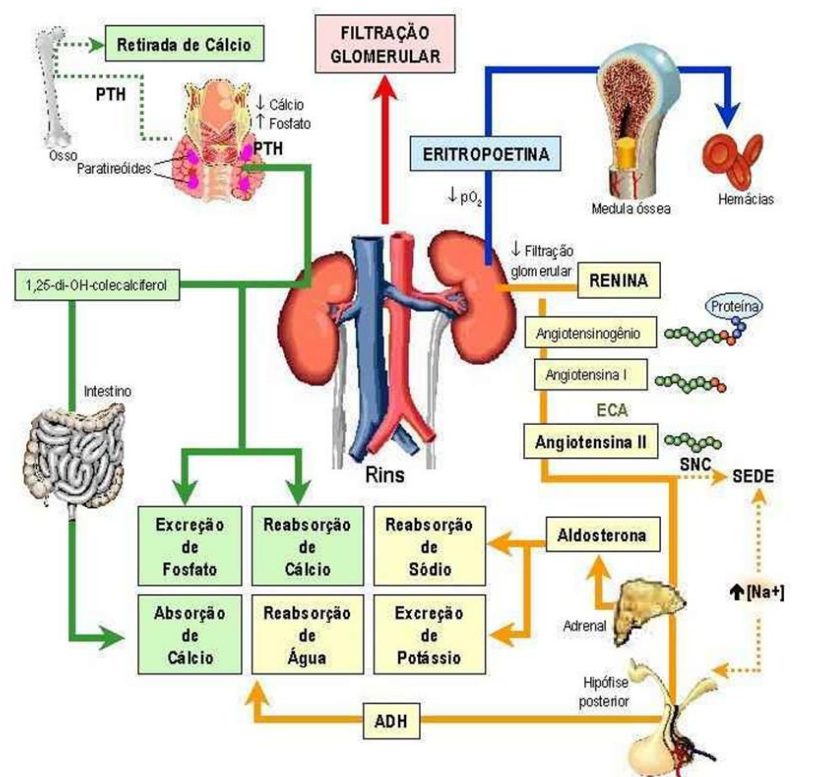


Figura 5 - Principais relações metabólicas renais.

## **1. A DOENÇA RENAL CRÓNICA**

A DRC é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. É aceite que, pelo menos nos países mais desenvolvidos, nomeadamente na Europa e nos EUA, 10% da sua população tenha algum estágio de DRC (em Portugal ± 1.000.000 de pessoas). Nos EUA, a DRC afecta actualmente cerca de 20 milhões de pessoas <sup>[15]</sup>. Não existem dados concretos sobre a prevalência da DRC em Portugal.

A incidência e a prevalência desta doença duplicou nos últimos dez anos, muito provavelmente porque os progressos no tratamento da hipertensão arterial, da diabetes mellitus e da DCV têm contribuído para uma maior longevidade dos pacientes afectados, aumentando, portanto, a possibilidade de desenvolverem DRC.

As principais consequências da DRC, independentemente do diagnóstico específico (ou seja, do tipo de doença renal), incluem a progressão para IR, as complicações decorrentes da diminuição da função renal, o desenvolvimento de anemia, e o surgimento ou agravamento de DCVs <sup>[16]</sup>.

Um número crescente de evidências mostra que a detecção e o tratamento precoces podem muitas vezes prevenir ou atrasar alguns destes efeitos adversos <sup>[17]</sup>. No entanto, a oportunidade para a prevenção pode ser perdida se a DRC for diagnosticada ou tratada tarde e/ou inadequadamente <sup>[15] [17]</sup>. Uma das razões para isto é a falta de consenso no que diz respeito à definição de DRC, bem como na classificação dos seus estágios. Outra razão é a falha na aplicação de testes simples e uniformes para detecção e avaliação da doença.

## 1.1 Definição de DRC

A definição de DRC é fornecida na tabela 1 <sup>[18]</sup>. A presença de doença deve ser estabelecida com base na existência de danos nos rins e ao nível da função renal, independentemente do diagnóstico específico.

**Tabela 1** – Definição de DRC

<b>NKF Definition of Chronic Kidney Disease</b>
Kidney damage for three or more months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, manifested by pathologic abnormalities or markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine or abnormalities in imaging tests
GFR < 60 mL per minute per 1.73 m <sup>2</sup> for three months or more, with or without kidney damage
<i>[retirado de Johnson e col. (2004 <sup>[19]</sup>)]</i>

A *National Kidney Foundation* (NKF) define DRC pela existência de danos renais ou uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (área de superfície corporal) por três meses ou mais <sup>[18]</sup>. Esta TFG corresponde a uma concentração de creatinina sérica > 1,5 mg/dL (132,6 mmol/L) nos homens e > 1,3 mg/dL (114,9 mmol/L) nas mulheres <sup>[15] [17]</sup>. A DRC pode também ser definida pela presença de albumina na urina com uma taxa de excreção superior a 300 mg por 24 horas ou numa relação de mais de 200 mg de albumina por 1 g de creatinina (ver tabela 3) <sup>[18]</sup>.

## 1.2 Diagnóstico e monitorização da progressão da DRC

Os pacientes com DRC devem ser avaliados tendo em conta os seguintes aspectos: diagnóstico específico (tipo de doença renal), comorbilidades, severidade (avaliada pelo nível da função renal), complicações (relacionadas com nível da função renal), risco para deterioração da função renal, e risco para o desenvolvimento de DCV [18].

Para identificar a DRC, e intervir precocemente no seu curso, os médicos podem recorrer a alguns testes laboratoriais de rotina para detectar a doença na sua fase inicial.

A TFG é considerada o melhor indicador para avaliar o grau de comprometimento da função renal [20] e para controlar a evolução e a resposta ao tratamento. A TFG é uma medida da taxa de filtração global de todos os nefrónios. A TFG normal varia de acordo com idade, sexo e área de superfície corporal. Em adultos jovens (<30 anos), a TFG normal é de aproximadamente 120-130 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>, e após os 30 anos, a TFG descai até 1 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> por ano. Uma TFG abaixo de 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> representa uma perda de mais de metade da capacidade funcional renal. Tradicionalmente, o declínio na TFG com a idade é considerado "normal". No entanto, a diminuição da TFG em pacientes idosos requer o ajuste na dosagem de fármacos e parece ser um marcador independente para consequências adversas, como a DCV e a mortalidade [21].

Actualmente, a estimativa da TFG não exige a colheita da urina das 24 horas para aferição da *clearance* da creatinina, e pode ser determinada com a mesma precisão utilizando fórmulas matemáticas que entram em consideração com o nível de creatinina sérica e as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, superfície corporal [18]. As fórmulas mais comumente utilizadas para estimar a TFG em pacientes com DRC são a equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a equação de Cockcroft-Gault (tabela 2) [18].



**Tabela 2** – Equações para estimar a TFG em pacientes com DRC estável

Equations for Predicting GFR in Patients with Stable Chronic Kidney Disease\*

Abbreviated MDRD study equation†:

$$\text{GFR (mL per minute per } 1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$$

Cockcroft-Gault equation:

$$C_{Cr} \text{ (mL per minute)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{Cr}} \times (0.85 \text{ if female})$$

GFR = glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease;  
S<sub>Cr</sub> = serum creatinine concentration; C<sub>Cr</sub> = creatinine clearance.

[adaptado de Snively *et al.* (2004) <sup>[16]</sup>]

O dano renal é geralmente determinado pela presença ou ausência de certos marcadores, sem necessidade de recurso a biópsia renal. Os pacientes que tem uma função renal normal, mas têm marcadores de dano renal, apresentam um maior risco de complicações da DRC.

As *guidelines* da NKF enfatizam a importância da proteinúria como marcador da lesão renal, razão pela qual esta tem sido exaustivamente estudada <sup>[22]</sup>, sendo facilmente detectada através de um simples teste laboratorial. A urina contém normalmente pequenas quantidades de proteínas. No entanto, um aumento persistente da excreção de proteínas é geralmente um sinal de lesão renal. O tipo de proteína depende do tipo de doença renal (tabela 3). O aumento da excreção de globulinas de baixo-peso-molecular é um marcador sensível de alguns tipos de doenças túbulo-intersticiais. O aumento da excreção de albumina é um marcador sensível de DRC subsequente à diabetes mellitus, doença glomerular, ou hipertensão arterial.

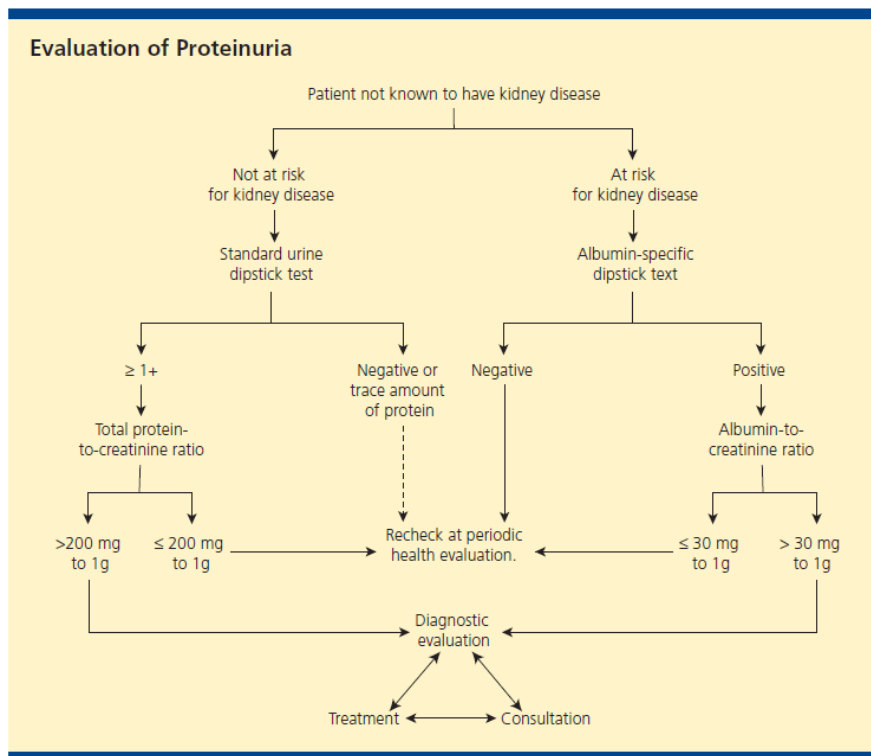
**Tabela 3** – Definição de Proteinúria e Albuminúria

Definitions of Proteinuria and Albuminuria				
Concentration measured	Urine collection method	Normal value	Microalbuminuria	Albuminuria (or clinical proteinuria)
Total protein	24-hour excretion (varies with method)	< 300 mg per 24 hours	-	> 300 mg per 24 hours
	Spot urine dipstick	< 30 mg per dL	-	> 30 mg per dL
	Spot urine protein-to-creatinine ratio (varies with method)	< 200 mg of protein to 1 g of creatinine	-	> 200 mg of protein to 1 g of creatinine
Albumin	24-hour urinary excretion	< 30 mg per 24 hours	30 to 300 mg per 24 hours	> 300 mg per 24 hours
	Spot urine albumin-specific dipstick	< 3 mg per dL	> 3 mg per dL	-
	Spot urine albumin-to-creatinine ratio (varies by sex*)	Men: < 17 mg of albumin to 1 g of creatinine Women: < 25 mg of albumin to 1 g of creatinine	Men: 17 to 250 mg of albumin to 1 g of creatinine Women: 25 to 355 mg of albumin to 1 g of creatinine	Men: > 250 mg of albumin to 1 g of creatinine Women: > 355 mg of albumin to 1 g of creatinine

[retirado de Snively e col. (2004) <sup>[16]</sup>]

Na maioria dos pacientes, um *Combur-Test*<sup>®</sup> é aceitável para detecção da proteinúria <sup>[18]</sup>. Este simples teste pode ser utilizado para detectar a excreção urinária aumentada de proteínas totais, existindo testes específicos para a albumina que podem ser usados para detectar albuminúria. Se uma vareta teste for positiva (1, + ou maior), a proteinúria deve ser confirmado por uma avaliação quantitativa (razão proteína-creatinina ou razão albumina-creatinina) dentro de três meses. Se dois ou mais testes quantitativos realizados com a diferença de uma a duas semanas forem positivos, deve ser diagnosticada proteinúria persistente, e o paciente deve ser submetido a avaliação complementar para DRC <sup>[19]</sup>.

Em adultos com DRC, a proteinúria deve ser monitorizada com a razão albumina-creatinina <sup>[18]</sup>. O uso da razão proteínas totais-creatinina é aceitável se a razão albumina-creatinina for elevada (500 a 1.000 mg de albumina por 1 g de creatinina).



**Figura 5** – Avaliação da proteinúria num paciente que desconhece ser IR.

[retirado de Jonhson *e col.* (2004) <sup>[23]</sup>]

Além da proteinúria, os marcadores de lesão renal incluem anormalidades no sedimento urinário e achados anormais nos exames imagiológicos. Alguns tipos de DRC são definidos por “constelações” de marcadores. Para outros tipos de DRC, são necessários novos marcadores que permitam identificar os danos renais antes da redução da TFG <sup>[23]</sup>.

O exame do sedimento urinário ou um teste de vareta para eritrócitos e leucócitos deve ser realizado nos pacientes com DRC e nos pacientes com risco aumentado para a doença. O estudo imagiológico dos rins também deve ser obtido nestes pacientes. A imagiologia do rim pode sugerir a causa da DRC, tais como doenças arteriais ou condições urológicas. Os exames de imagem estão recomendados em todos os pacientes com DRC, e em doentes com risco para DRC devido a estenose da artéria renal, infecções sistémicas ou complicadas do tracto

urinário, litíase renal ou obstrução do trato urinário, refluxo vesico-ureteral ou doença poliquística renal [23]. A ecografia é particularmente útil na detecção de algumas destas condições, e não implica a exposição a radiação ou produtos de contraste.

### 1.3 Estadiamento da DRC

O estadiamento da DRC deve ser estabelecido com base no nível de função renal, independentemente do diagnóstico específico [18].

A NKF *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) esquematiza a classificação da DRC em cinco estágios baseados na TFG e nas suas consequências metabólicas (tabela 4) [18].

**Tabela 4** – Estadiamento da DRC

Stages of Chronic Kidney Disease			
<i>Stage</i>	<i>Description</i>	<i>GFR (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</i>	<i>Metabolic consequences</i>
-	At increased risk	Higher than 60 (with risk factors for chronic kidney disease)	-
1	Kidney damage (early) with normal or elevated GFR	90 or higher	-
2	Kidney damage with mildly decreased GFR (early renal insufficiency)	60 to 89*	Parathyroid hormone level begins to rise (GFR of 60 to 80).
3	Moderately decreased GFR (moderate kidney failure)	30 to 59	Calcium absorption decreases (GFR below 50). Lipoprotein activity declines. Malnutrition develops. There is onset of left ventricular hypertrophy and/or anemia (erythropoietin deficiency).
4	Severely decreased GFR (pre-end-stage kidney disease)	15 to 29	Triglyceride concentration begins to rise. Hyperphosphatemia or metabolic acidosis develops. There is a tendency toward hyperkalemia.
5	Kidney failure (end-stage kidney disease [uremia])	< 15 (or dialysis)	Azotemia develops.

GFR = glomerular filtration rate. [retirado de Snively *e col.* (2004) [16]]

Dados divulgados a partir do *National Health and Nutrition Examination III* demonstraram que mais de 19 milhões de americanos têm DRC e, que, destes apenas 350.000 têm IR <sup>[24]</sup>. A grande maioria tem DRC em fase 1 ou fase 2, nos quais a TFG é normal ou quase normal, e a doença renal é reflectida somente pela identificação de marcadores de dano renal na urina ou nos estudos imagiológicos. A fase 3 da DRC é caracterizada por uma TFG de 30 a 59,9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, com ou sem outros indícios de dano renal. Embora a proteinúria seja uma manifestação do cardinal da doença renal, os dados da população geral dos EUA indicam que apenas 25% das pessoas com proteinúria têm uma redução evidente da TFG (<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), e que apenas uma proporção semelhante daqueles com baixa TFG têm proteinúria <sup>[24]</sup>. Assim, a diminuição da TFG e a de proteinúria identifica diferentes grupos de pessoas com DRC. A IR (fase 5) é definida como uma TFG menor que 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e geralmente acompanha-se de sinais e sintomas de uremia, ou da necessidade de instituição de terapia de substituição renal para controlo das complicações decorrentes da diminuição da TFG. A prevalência de IR aumentou 50% durante a última década, enquanto a prevalência da DRC em fase 3 ou 4 manteve-se aparentemente estável <sup>[25]</sup>.

O termo IR não é sinónimo de insuficiência renal terminal (IRCT), que é um termo meramente administrativo utilizado para referir os pacientes com IR que necessitam de tratamento com diálise ou transplante. Assim, embora este termo seja largamente utilizado e proporcione uma classificação simples dos pacientes de acordo com o tratamento, não define com exactidão o estágio da doença <sup>[26]</sup>.

Uma clara definição e classificação dos estágios de gravidade da doença é fundamental para avaliar os doentes em risco de desenvolvimento ou progressão da DRC. A classificação fornecida pela NKF das fases da DRC facilita a comunicação entre médicos e ajuda a esclarecer as ambiguidades provocadas por termos vagos, e permite também ao médico o melhor esclarecimento dos pacientes [18].

## 1.4 Causas e consequências da DRC

As evidências sugerem que risco de desenvolver DRC está aumentado mesmo em alguns pacientes sem lesão renal ou com TFG normais ou elevadas <sup>[19]</sup>. Por isso, todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de factores de risco (tabela 5).

**Tabela 5** - Factores de risco tradicionais e não tradicionais para o desenvolvimento de doença renal crónica

<i><b>Factores de risco tradicionais</b></i>	<i><b>Factores de risco não tradicionais</b></i>
Idade avançada	Proteinúria
Diabetes	Anemia
Hipertensão arterial	Hiperlipidemia
História familiar de doença renal	Metabolismo do cálcio /fosfato anormal
Transplante renal	Stresse oxidativo
Fumo	Inflamação
Menopausa	Desequilíbrio electrolítico
	Má nutrição

[Adaptado de Weiner (2007)<sup>[19]</sup>]

Na literatura, diversas patologias têm sido associadas ao desenvolvimento de DRC, sendo as mais importantes a hipertensão arterial, a diabetes e a glomerulonefrite crónica. Outras causas de DRC são os traumatismos renais e a ausência de tecido renal causada por anomalias congénitas ou secundária a tumores. A obstrução do tracto urinário por cálculos e sequelas de pielonefrite também pode causar degeneração do rim <sup>[27] [28]</sup>.

Outras patologias estão, no entanto, associadas à DRC, como a progressão de DCVs, anemia e doenças ósseas <sup>[29]</sup>. Para além disso, estas condições contribuem para aumentar a prevalência da morbidade e mortalidade, evidentes em todas as idades em doentes com falência renal <sup>[18]</sup>.

Por outro lado, factores de risco tradicionais (incluindo a diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial) e factores de risco não tradicionais (como a inflamação, stress oxidativo, má nutrição e proteinúria) podem aumentar ainda mais o risco cardiovascular nestes doentes <sup>[30]</sup>. Muitos destes factores podem ser vistos tanto como causas ou como consequências da DRC.

Embora seja importante identificar a(s) causa(s) de DRC, para que possa ser instituído tratamento específico, muitas vezes a doença progride, apesar do tratamento adequado <sup>[16]</sup>. Com a deterioração da função renal, os pacientes desenvolvem complicações relacionadas com a sobrecarga hídrica, com desequilíbrios electrolíticos e ácido-base, e com a acumulação de resíduos nitrogenados <sup>[16]</sup>. Para sobreviver, alguns pacientes necessitam eventualmente de hemodiálise ou de transplante renal.

### *HIPERTENSÃO ARTERIAL*

A hipertensão arterial (HTA) é um factor de risco que tem um papel crucial na progressão da DRC, sendo responsável pelas complicações cardiovasculares e pela mortalidade destes doentes <sup>[31][32]</sup>. A sua frequência depende do tipo de nefropatia e do estágio da DRC.

Independentemente da doença renal primária, mais de 80% dos doentes que iniciam a hemodiálise apresentam hipertensão.

A fisiopatologia da hipertensão nestes doentes envolve hiperactividade do sistema renina-angiotensina, bem como diminuição da capacidade de excreção de sódio, acompanhados pela diminuição da TFG. A HTA é um factor que leva à progressão da doença renal, sugerido pela

relação entre a pressão sanguínea e o declínio da função renal <sup>[32]</sup>. A hipertensão dos doentes com IRCT submetidos a hemodiálise é definida por uma pressão arterial sistólica > 150 mmHg ou uma pressão arterial diastólica > 85 mmHg <sup>[33]</sup>.

Vários estudos <sup>[16]</sup> têm demonstrado o benefício de um rigoroso controlo da pressão arterial (PA) no delongar da progressão da doença renal. O sétimo relatório do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7) <sup>[17]</sup> recomenda a redução dos valores de PA para 130/80 mmHg ou menos, em pacientes com DRC. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARAs) diminuem preferencialmente a pressão intraglomerular e reduzem a proteinúria. Amplas evidências mostram que estes agentes são mais eficazes que outros fármacos anti-hipertensores na prevenção da progressão da doença renal <sup>[16]</sup>.

### *DIABETES MELLITUS*

A diabetes mellitus é a causa mais comum de DRC e um dos maiores contribuintes para a progressão da doença renal na fase terminal <sup>[34]</sup>. A hiperglicemia é um factor de risco independente para nefropatia <sup>[35]</sup>. A fisiopatologia da nefropatia diabética é complexa e provavelmente envolve tanto factores hemodinâmicos como factores dependentes da glicemia, incluindo a acumulação de produtos glicosilados, disfunção endotelial e perda da regulação da pressão sanguínea intraglomerular <sup>[36]</sup>. Alguns estudos têm mostrado que o nível de Hb<sub>A1C</sub> correlaciona-se com a deterioração da função renal e que o controle glicémico reduz a progressão da doença renal <sup>[37]</sup>.

Para impedir a progressão da nefropatia em pacientes com diabetes mellitus, a *American Diabetes Association* (ADA) <sup>[38]</sup> recomenda um controle glicémico, com o objectivo de



manter uma concentração de Hb<sub>A1C</sub> inferior a 7%. A ADA também recomenda uma avaliação anual da microalbuminúria e um controlo da PA com IECAs ou ARAs.

## *DISLIPIDEMIA*

A dislipidemia é um factor de risco primário para DCV e uma complicação comum da DRC progressiva. A maioria dos pacientes com DRC tem um perfil lipídico anormal que aumenta o seu risco para a aterogénese. A dislipidemia contribui para a mortalidade cardiovascular, que é cerca de 10 a 20 vezes maior nos pacientes submetido a diálise do que na população geral, mesmo quando são feitos ajustes a idade, sexo e diabetes mellitus <sup>[39]</sup> <sup>[40]</sup>.

A anomalia lipídica mais comum na DRC é um elevado nível de triglicerídeos, possivelmente devido à diminuição da *clearance* <sup>[41]</sup>. Os pacientes com DRC também têm uma elevada taxa c-LDL / c-HDL. O colesterol LDL (c-LDL), incluindo a lipoproteína (a), são pró-aterogénicos, e os seus níveis estão ligeiramente elevados em pacientes com DRC. Os níveis de colesterol LDL oxidado também são elevados; este colesterol activa vias pró-inflamatórias, promovendo assim a aterogénese e a disfunção endotelial. Os níveis de colesterol HDL (c-HDL) estão diminuídos, indicando perda do efeito anti-aterogénico.

Uma meta-análise recente <sup>[42]</sup> de 13 pequenos estudos mostrou que a redução lipídica preserva a TFG e reduz a proteinúria. As mais recentes orientações da NKF-K/DOQI <sup>[43]</sup> recomendam o tratamento agressivo da dislipidemia nos pacientes com DRC. Os objectivos devem ser um nível c-LDL abaixo de 100 mg/dL (2,60 mmol/L) e um nível de triglicerídeos abaixo de 200 mg/dL (2,26 mmol/L) <sup>[43]</sup>.

Os fibratos são conhecidos por diminuir os triglicerídeos, mas podem aumentar o risco de rabdomiólise em pacientes com DRC. As estatinas podem baixar os níveis de colesterol de

forma segura e eficaz nestes pacientes, embora a investigação ainda não tenha demonstrado que o tratamento diminui a mortalidade cardiovascular <sup>[44]</sup>.

### *PROTEINÚRIA*

A proteinúria está associada à rápida progressão da DRC e a um aumento da probabilidade de desenvolvimento de IRCT. Consequentemente, a detecção e quantificação da proteinúria é essencial no diagnóstico e tratamento da DRC. A redução da proteinúria com IECAs ou com ARAs atrasa a progressão desta patologia, em doentes com ou sem diabetes <sup>[45]</sup>.

### *OSTEODISTROFIA RENAL*

As alterações no metabolismo mineral e na estrutura óssea começam no início da DRC. Estas alterações incluem a osteíte fibrosa quística (devido a hiperparatiroidismo secundário) e, menos comumente, a osteomalácia (deficiente mineralização) e a doença óssea adinâmica (ausência de actividade celular) <sup>[46]</sup>.

A osteíte fibrosa quística, o defeito ósseo predominante, é caracterizada por um aumento do *turnover* ósseo que leva à diminuição do osso cortical e diminuí a resistência óssea. A doença óssea pode causar dor e aumenta do risco de fracturas <sup>[16]</sup>.

Os níveis da hormona paratiroideia começam a subir quando a *clearance* da creatinina cai abaixo de 60 mL/min <sup>[18]</sup>. O desenvolvimento de hiperparatiroidismo pode ser prevenido através da restrição dietética do consumo de fósforo (por exemplo, nozes, ervilhas, feijões, produtos lácteos), utilizando bases sequestradoras de fósforo (anti-ácidos) às refeições, e administrando vitamina D para suprimir a secreção de hormona paratiroideia <sup>[46]</sup>. Mesmo com

tratamento médico adequado, alguns pacientes mantêm um hiperparatiroidismo refractário por hiperplasia glandular. Esses pacientes devem ser encaminhados para tratamento cirúrgico.

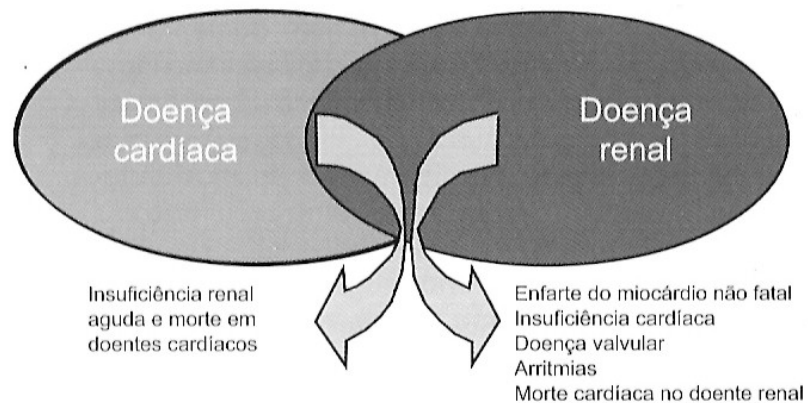
### *UREMIA*

Apesar de um tratamento adequado, a função renal pode continuar a deteriorar-se. Em última análise, os pacientes podem desenvolver uremia e IR <sup>[47]</sup>. Os sintomas da uremia incluem anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar, astarixis, fraqueza muscular, disfunção plaquetária, pericardite, alterações do estado mental, convulsões e, eventualmente, coma. Estes sintomas resultam da acumulação de várias toxinas, para além de ureia; portanto, não existe uma correlação estrita entre a apresentação clínica e os níveis plasmáticos de ureia e de creatinina.

A uremia aguda ou a uremia resultante de doença progressiva é uma indicação absoluta para diálise imediata. Os pacientes com IRCT devem ser avaliados para transplante renal <sup>[47]</sup>.

## 2. A DRC E O RISCO CARDIOVASCULAR

É cada vez mais evidente que os indivíduos com DRC estão mais propensos a morrer de doenças cardiovasculares (DCV) do que da própria insuficiência renal <sup>[18] [48]</sup>.



**Figura 6** – O risco cardiovascular aumenta na presença de DRC.

[retirado de McCollough P (2002)]

### 2.1 Epidemiologia da DCV na DRC

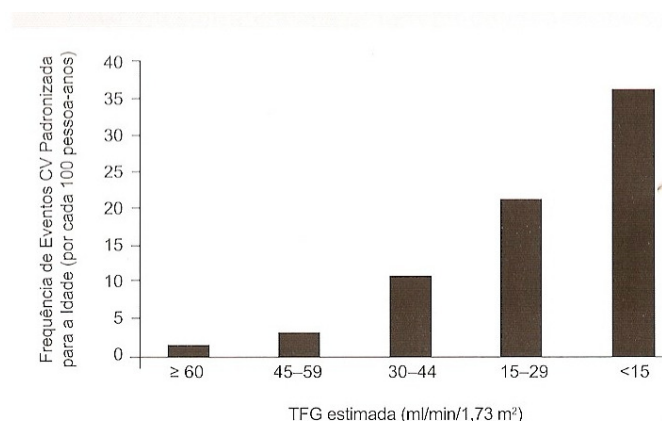
As evidências de uma relação entre a disfunção renal e os eventos cardiovasculares foram reconhecidas pela primeira vez na população submetida a diálise na qual a incidência de mortalidade cardiovascular é extremamente elevada. Aproximadamente 50% dos indivíduos com IRCT morrem de causas cardiovasculares<sup>[48] [49]</sup>, sendo a mortalidade cardiovascular cerca de 15 a 30 vezes maior do que na população geral <sup>[49]</sup>. Esta disparidade está presente em todas as idades, mas é mais acentuada nos grupos etários mais jovens (25 a 34 anos), onde a mortalidade cardiovascular é cerca de 500 vezes maior na IRCT, comparativamente com paciente com função renal normal, com idade e sexo aparentados <sup>[18]</sup>. Não é pois surpresa que

o desenvolvimento de DCV seja facilmente demonstrável nos pacientes com DRC. Por exemplo, 40% dos doentes que iniciam o tratamento dialítico têm evidências de doença coronária arterial, e 85% destes pacientes têm anormalidades estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo [23].

### A DIMINUIÇÃO DA TFG E OS EVENTOS CARDIOVASCULARES

Trabalhos recentes têm mostrado que o aumento do risco cardiovascular começa mesmo com um leve enfraquecimento da função renal [23]. A elevada taxa destes eventos aparece ser independente dos factores de risco cardiovasculares tradicionais, fortalecendo a hipótese de que a diminuição da função renal contribui directamente para a doença vascular e para as suas sequelas clínicas.

Go *e col.* examinaram a relação entre a TFG e os eventos cardiovasculares na população geral, e demonstraram claramente que existe uma correlação independente e inversa entre a diminuição dos níveis da função renal e o aumento das taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular (figura 7) [23].



**Figura 7** – A frequência de eventos cardiovasculares aumenta com a gravidade da doença renal. [adaptado de Go *e col.* (2004) [23]]

O risco de eventos cardiovasculares adversos aumenta à medida que a função renal diminui. Múltiplos estudos confirmam uma relação gradual entre o risco cardiovascular e a TFG, e tanto abordagens contínuas (ou seja, risco relativo para uma diminuição de 10 mL/min) como categóricas (ou seja, risco relativo para TFG <45 mL/min) têm sido utilizadas para representar esta relação <sup>[26]</sup>. Não está claro qual é a melhor abordagem, embora tenha sido sugerido que os eventos cardiovasculares se tornam mais comum quando a TFG é <60 mL/min <sup>[18]</sup>.

### *A PROTEINÚRIA E OS EVENTOS CARDIOVASCULARES*

Tal como referido anteriormente, a proteinúria (manifesta ou microalbuminúria) pode ser usada para definir a presença de DRC e, para além disso, tem um papel bem conhecido como marcador do risco cardiovascular. Vários estudos têm mostrado que o risco cardiovascular associado à deterioração da função renal é independente da proteinúria, sugerindo que estes podem actuar através de mecanismos diferentes <sup>[50]</sup>. A observação de que a diminuição da TFG e a proteinúria por vezes existem isoladamente sugere que devem ser utilizadas em conjunto para identificar os indivíduos de alto risco. Os pacientes com ambas as anormalidades apresentam um risco 3× superior de mortalidade cardiovascular e global, em relação àqueles com apenas uma ou nenhuma anormalidade <sup>[44]</sup>.

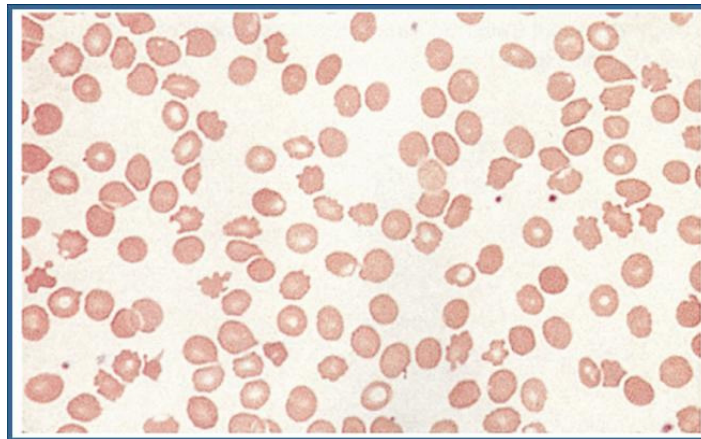
## **2.2 Mecanismos fisiopatológicos das complicações cardiovasculares da DRC**

Os mecanismos que determinam um aumento do risco cardiovascular associado à DRC ainda não são completamente conhecidos. Postulam-se várias possibilidades, mas nenhuma destas se pode excluir às outras <sup>[51]</sup>. Em primeiro lugar, a DRC pode provocar o agravamento de uma DCV pré-existente e, portanto, esses pacientes apresentam um risco aumentado para futuros eventos. Em segundo lugar, os pacientes com DRC podem ter contra-indicações para as terapêuticas cardioprotectoras adequadas e, muitas vezes, estas podem determinar toxicidade. Em terceiro lugar, uma vez que os pacientes com DRC tendem a ter altas prevalências dos tradicionais factores de risco cardiovasculares (tais como idade, sexo, história familiar de DCV, hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e sedentarismo), o aparecimento de um maior risco de DCV nestes doentes pode também ser devido, em parte, a um efeito residual dessas características. Em quarto lugar, a DRC pode mediar um risco aumentado de eventos cardiovasculares através dos efeitos fisiopatológicos de factores de risco considerados não-tradicionais ou atípicos. O próprio estado urémico por si só está associada a factores de risco cardiovascular específicos que podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da DCV: sobrecarga hídrica, com conseqüente hipertensão arterial; anemia; alteração do metabolismo Ca-P; e, possivelmente, a acumulação de produtos metabólicos (produtos finais de glicosilação (AGE), dimetil-arginina assimétrica (ADMA), homocisteína), inflamação crónica, e hipercatabolismo <sup>[52]</sup>. Finalmente, como já foi referido, o tratamento dialítico também está associado ao desenvolvimento ou agravamento de eventos cardiovasculares.

### 3. A ANEMIA SECUNDÁRIA À DRC

A anemia é uma consequência quase inevitável na DRC, sendo responsável por grande parte das complicações presentes <sup>[53]</sup>.

A anemia da DRC é normocrômica e normocítica (figura 5) (a não ser que uma deficiência em ferro esteja presente), e hipoproliferativa (devido à redução da actividade eritropoiética na medula óssea). A contagem de reticulócitos é, portanto, baixa para o grau de anemia, mas a massa eritrocitária sanguínea apresenta-se normal, excepto em casos ocasionais de fragmentação das células eritrocitárias <sup>[53]</sup>.



**Figura 8** - Esfregaço sanguíneo na insuficiência renal crónica.

[adaptado de Macdougall, (2007) <sup>[53]</sup>]

#### 3.1 Patogenia da anemia na DRC

A eritropoiese encontra-se diminuída na DRC, devido tanto aos efeitos de toxinas retidas na medula óssea como à diminuição da síntese de EPO pelos rins lesados ou à presença de inibidores da EPO. O uso de rhEPO determina uma elevação notável do hematócrito e da hemoglobina <sup>[54]</sup>.



A principal causa de anemia renal é a perda das células peritubulares do rim, responsáveis pela síntese e secreção de EPO. Como resultado, o nível de EPO em circulação é inapropriadamente baixo para o grau de anemia. Sendo a EPO a hormona responsável pela manutenção da proliferação e diferenciação das células progenitoras eritróides na medula óssea, esta anemia pode ser considerada como um estado de deficiência na hormona <sup>[53]</sup>.

Para além da absoluta deficiência de EPO, há também uma contribuição para a anemia por parte de inibidores urémicos da eritropoiese. Uma adequada diálise, que reduz os níveis de toxinas urémicas, pode melhorar a resposta terapêutica aos AEEs <sup>[55]</sup>.

O hiperparatiroidismo, que é uma complicação frequente da DRC, pode também exacerbar a anemia por inibição da eritropoiese e pela indução de fibrose na medula óssea <sup>[53]</sup>.

Outras situações podem contribuir para o aparecimento de anemia em pacientes portadores de DRC, como a deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12; perdas sanguíneas, hemólise e inflamação <sup>[54]</sup>. A perda de sangue é excessiva em pacientes submetidos a hemodiálise, devido à necessidade de heparina durante o processo dialítico <sup>[56]</sup>.

Muitos pacientes com doença renal progressiva são tratados com fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina, como os IECAs ou ARAs, que também diminuem a eritropoiese.

Outro mecanismo proposto é a correlação entre citocinas pró-inflamatórias e anemia. Foram propostos alguns mecanismos, incluindo:

(I) *Supressão da eritropoiese na medula óssea*: Este é o mecanismo mais importante para a anemia induzida por citocina pró-inflamatória. As citocinas IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  têm demonstrado efeitos supressores sobre a eritropoiese, e este é provavelmente o mecanismo mais importante na patogénese da anemia em pacientes com inflamação.

<sup>[57]</sup> Além disso, IL-1 e IL-6 podem antagonizar a capacidade da EPO de estimular a proliferação da medula óssea em cultura <sup>[55]</sup>.

(II) *As citocinas podem inibir a produção de eritropoetina:* Os pacientes com anemia secundária à doença crônica têm níveis inapropriadamente baixos de EPO para o seu grau de anemia <sup>[58]</sup>, e tem sido postulado que as citocinas pró-inflamatórias podem causar anemia ao inibir a secreção de eritropoetina. Foi demonstrado em estudos experimentais que IL-1 $\alpha$ , IL-1b e TNF- $\alpha$  inibem a produção de EPO <sup>[58]</sup>.

(III) *Hemorragias intestinais:* Outro mecanismo possível para a anemia devido a citocinas pró-inflamatórias é o sangramento aumentado através da parede intestinal. Um estudo holandês demonstrou uma significativa perda sanguínea intestinal em ratos tratados com injeções de IL-6 <sup>[55]</sup>. Estudos *in vivo* têm demonstrado que injeções intravasculares de rhTNF- $\alpha$  podem levar a diarreia aquosa, “síndrome do escape vascular” e necrose de vilosidades intestinais, bem como a uma resposta inflamatória aguda com hemorragia <sup>[55]</sup>.

### 3.2 Diagnóstico

Embora não exista uma correlação entre os níveis de hematócrito e a TFG, observa-se uma redução do hematócrito quando a concentração de creatinina plasmática é superior a 2 mg/dL, que é progressiva e concomitante ao declínio da TGF <sup>[59]</sup>. A diminuição da produção renal de EPO correlaciona-se inversamente com a TFG <sup>[1]</sup>.

Os primeiros sinais de anemia na DRC tornam-se evidentes quando a TFG cai abaixo de 30 mL/min. As concentrações de Hb são cerca de 2,5 g/dL menores em pacientes com TFG <50-25 mL/min <sup>[60]</sup>. Assim, em pacientes com TFG <30 mL/min (correspondendo

aproximadamente a creatinina plasmática >2 mg/dL) é razoável assumir que a anemia é secundária à doença renal. Contudo, é importante excluir outras causas (particularmente a deficiência de ferro, porque é facilmente corrigível). Nos pacientes em que a anemia parece desproporcionada para o grau de insuficiência renal, outras causas de anemia devem ser consideradas.

Se restarem dúvidas sobre a relação entre a anemia e a doença renal, os níveis séricos de EPO podem ser avaliados (i.e., se os níveis de EPO estiverem apropriadamente elevados em resposta à anemia, uma outra causa de anemia deve estar presente) <sup>[53]</sup>.

### **3.3 Apresentação clínica**

Os pacientes com anemia associada a DRC queixam-se frequentemente de fadiga, letargia, fraqueza muscular, redução da *performance* para o de exercício físico, falta de ar em repouso e durante o exercício, diminuição da capacidade cognitiva, angina, palpitações, perda do apetite, redução da libido e sensação de frio <sup>[53]</sup>.

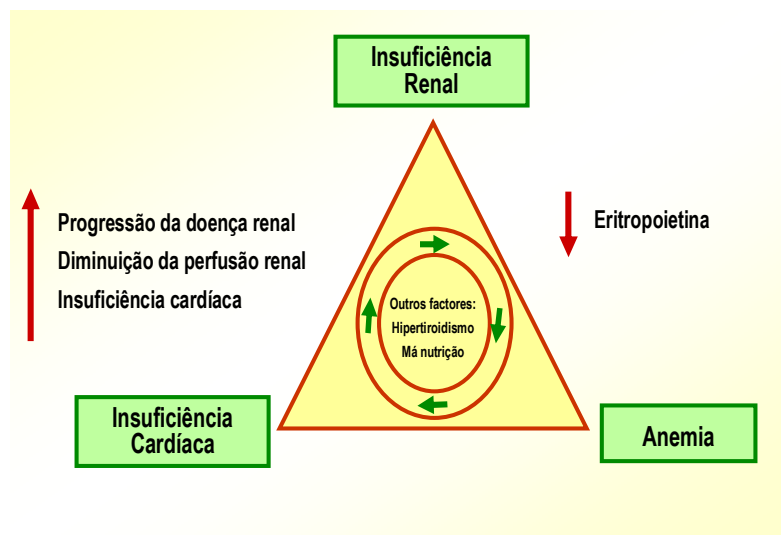
Além disso, o aumento do trabalho cardíaco, para compensar a redução da capacidade transportadora de oxigênio do sangue (em resultado da anemia), pode levar ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e cardiomiopatia inadaptada. Estas condições aumentam o risco de morte por insuficiência cardíaca (ICC) ou doença cardíaca isquêmica <sup>[61]</sup>.

Várias anormalidades do sistema endócrino e imunitário, têm também sido associadas à anemia renal.

### III – A SÍNDROME DE ANEMIA-CARDIO-RENAL: será que existe?

Não vamos voltar a discutir como inúmeros factores de risco podem contribuir para a progressão da DRC, mas estes, para além da sua acção directa sobre o rim, podem também causar danos renais por outras formas: (I) causando danos isquémicos, metabólicos e hipertensivos no sistema cardiovascular que podem levar ao desenvolvimento de DCV, que pode, por sua vez, agravar a DRC, (II) causando anemia, que pode agravar tanto a DCV como a DRC [55].

Tem sido proposto que a DCV e a anemia são importantes contribuidores para a deterioração da função renal e, que, a DCV, a DRC e a anemia formam uma tríade, que tem vindo a ser denominada *Síndrome de Anemia-Cardio-Renal* (SACR). As interacções entre estas três condições condicionam um “ciclo vicioso”, no qual cada condição é capaz de ser causa ou consequência da outra [62], ou seja, a DRC pode causar DCV e anemia, a DCV pode causar DRC e anemia e, a anemia pode causar DCV e DRC. (figura 9).



**Figura 9** – O “ciclo vicioso” envolvido na SACRT

[adaptado de Parmar (2002)<sup>[63]</sup>

A anemia pode agravar a severidade da DCV, o que está associado a um aumento na mortalidade, e pode também piorar a função renal causando uma rápida progressão para IRCT. Uma DCV não controlada leva a uma rápida deterioração da função renal e a anemia. Da mesma forma, a IRC pode também causar anemia e assim deteriorar a função cardíaca, que está associada ao aumento da hospitalização e mortalidade dos doentes com ICC <sup>[6]</sup>.

## **1. O PAPEL DA DRC**

Conforme descrito nos capítulos anteriores, existe um crescente indício de que as anormalidades renais, mesmo na presença de uma redução ligeira da TFG ou leve microalbuminúria, podem estar associadas a um risco aumentado de eventos cardiovasculares.

O coração pode ser danificado de muitas formas na DRC. As duas apresentações clínicas principais de DCV em pacientes com DRC são a doença aterosclerótica (particularmente a doença coronária) e a HVE <sup>[64]</sup>. É aceite que o maior aumento do risco para doença cardiovascular e morte ocorre quando para uma TFG <50-60 mL/min <sup>[23]</sup>.

Um dos principais mecanismos fisiopatológicos proposto nesta associação tem sido a disfunção endotelial. Os distúrbios da função endotelial são reconhecidos como os mecanismos iniciais que levam à aterosclerose. A hipótese da micro ou macroalbuminúria serem expressões de uma disfunção generalizada das células endoteliais continua por demonstrar <sup>[65]</sup>. No entanto, muitos estudos têm demonstrado a correlação da albuminúria com a disfunção endotelial encontrada nos vasos sanguíneos periféricos. Muitos dos factores de risco tradicionais e não-tradicionais que podem afectar a função endotelial são encontrados na DRC. Condições relacionadas, tais como a diabetes, a obesidade e a hipertensão, bem como a presença de disfunção renal *per se*, podem levar à activação do sistema renina-angiotensina, ao stress oxidativo, à elevação de ADMA, à inflamação com aumento das citocinas

circulantes, e à dislipidemia, que são todos mecanismos fisiopatológicos que desempenham um papel na associação da DRC à DCV <sup>[67]</sup>.

A segunda apresentação de DCV nesta população de pacientes é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). É muito importante compreender esta patologia em pacientes em diálise, uma vez que mais de 80% da população de hemodialisados vai desenvolver HVE com o início da diálise <sup>[64]</sup>. Os indivíduos com HVE têm tanto hipertrofia excêntrica como concêntrica. A hipertrofia excêntrica resulta da sobrecarga de volume que conduz a um espessamento cardíaco marginal. A hipertrofia concêntrica é, tipicamente, o resultado da hipertensão e do aumento do *afterload*, sendo exacerbada pela anemia, hiperparatiroidismo e altas concentrações de angiotensina II. A prevalência de hipertrofia concêntrica e excêntrica é relativamente equivalente nos pacientes dialisados.

## **2. O PAPEL DA DCV**

Vários estudos sugerem que a DCV, para além de consequência da DRC, pode ser também causa dessa DRC, uma vez que o dano cardíaco determina uma redução do fluxo sanguíneo, causando vasoconstrição renal e levando a isquémia renal prolongada <sup>[62]</sup>.

A anemia é encontrada em 9-61% das condições que predispõe a DCV, incluindo, como já referido, a DRC <sup>[67]</sup>. A coexistência de anemia e DCV tem sido associada a piores estados funcionais NYHA, a progressão rápida da DRC, a sinais de mal nutrição e a alterações hemodinâmicas severas, como diminuição da pressão sanguínea, aumento do trabalho cardíaco, aumento da pressão pulmonar e sinais de má perfusão periférica <sup>[67]</sup>.

Como foi discutido atrás, a principal causa de anemia é provavelmente a DRC; contudo, nem todos os doentes com anemia e DCV têm DRC <sup>[67]</sup>. Vários estudos têm demonstrado que a

própria DCV, *per se*, pode ser uma causa de anemia <sup>[68]</sup>. O dano cardíaco determina secreção de citocinas, como o TNF- $\alpha$ , que pode causar anemia por três formas: (I) reduzindo a produção renal de EPO; (II) interferindo com a actividade da EPO a nível da medula óssea; e (III) inibindo a libertação de ferro do sistema reticuloendotelial, reduzindo a disponibilidade de ferro para produção de Hb na medula óssea <sup>[67]</sup>. Foi demonstrado recentemente que quanto mais altos são os níveis de TNF- $\alpha$ , menor é o nível de Hb <sup>[69]</sup>. Muitos pacientes com DCV tomam aspirina, que pode causar irritação da mucosa gastrintestinal e perda de sangue <sup>[67]</sup>. Por outro lado, os ARAs, também utilizados frequentemente no tratamento de DCVs, podem inibir a produção de EPO, resultando em anemia <sup>[70]</sup>. Os pacientes com DCV apresentam muitas vezes proteinúria, e podem também ter perdas urinárias importantes de ferro e EPO <sup>[71]</sup>, contribuindo também para a anemia. Finalmente, a anemia da DCV pode ser devida a hemodiluição, por aumento do volume plasmático circulante e/ou diminuição da massa eritrocitária <sup>[67]</sup>.

### **3. O PAPEL DA ANEMIA**

A anemia afecta cerca de 90% dos pacientes com DRC <sup>[72]</sup>. A anemia e a DRC têm um efeito aditivo na mortalidade <sup>[67]</sup>.

A anemia presente nos doentes com DCV está associadas altas taxas de hospitalização ou re-hospitalização e morbidade e mortalidade <sup>[67]</sup>, e é um factor de risco independente para o desenvolvimentos destas doenças. A relação causal da anemia na DCV é resultante de alterações na estrutura e função do ventrículo esquerdo. Essas alterações levam a uma HVE adaptativa, evoluindo para uma cardiomiopatia descompensada, que predispõe à ICC, doença cardíaca isquémica e, em última instância, para morte prematura <sup>[55]</sup>.

No caso da anemia, as evidências actuais sugerem que: (I) ela pode *per se* induzir significativa morbidade cardíaca na ausência de doença renal; (II) é um factor de risco independente para complicações cardíacas em pacientes com IRC; (III) a sua correcção com AEEs pode aumentar o aporte de oxigénio ao coração e reverter as alterações patológicas da estrutura e função do VE <sup>[73]</sup>.

### **3.1 Influência da concentração de hemoglobina no sistema cardiovascular**

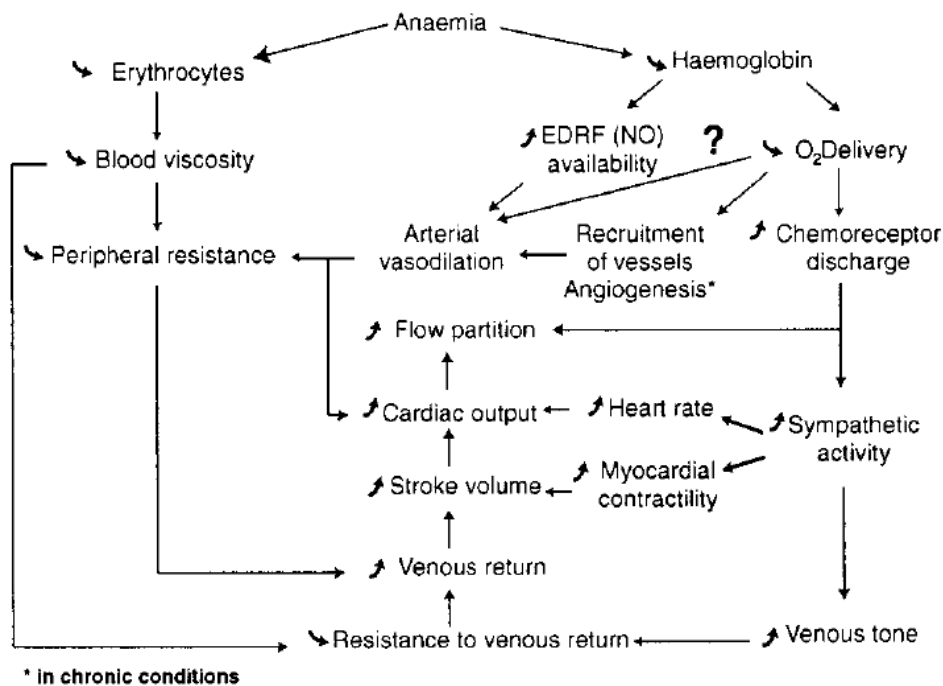
O oxigénio distribuído para um órgão ou tecido é proporcional a três factores: (I) factores hemodinâmicos, como o débito cardíaco e a sua distribuição; (II) capacidade transportadora de oxigénio do sangue, ou seja, a concentração de hemoglobina; e (III) a capacidade de extracção do oxigénio pelos tecidos, devido à diferença de saturação de oxigénio entre o sangue arterial e venoso <sup>[74]</sup>.

Os mecanismos hemodinâmicos e não-hemodinâmicos operam em conjunto para compensar a diminuição na concentração de hemoglobina observada na anemia. Os mecanismos não-hemodinâmicos incluem o aumento da produção de EPO para estimular a eritropoiese e o aumento da extracção de oxigénio pelos tecidos. Este último é alcançado pela diminuição da afinidade entre oxigénio e hemoglobina, o que desloca a curva de dissociação hemoglobina-oxigénio para a direita. Em repouso, estes factores não-hemodinâmicos podem, quase completamente, compensar o défice de hemoglobina, limitando o papel dos factores hemodinâmicos <sup>[75]</sup>. Desta forma, o débito cardíaco em repouso só aumenta quando a concentração de hemoglobina diminui para 10g/dL ou menos <sup>[75]</sup>.

Quando a concentração de hemoglobina desce abaixo de 10g/dL, ou durante condições de não-reposo, o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo aumentados começam a compensar a hipóxia tecidual, sobrepondo-se aos factores não-hemodinâmicos (figura 10).



Os mecanismos de compensação hemodinâmica são variados e complexos, destacando-se: (I) redução da sobrecarga cardíaca, devido à diminuição da resistência vascular sistêmica; (II) aumento da pré-carga, devido ao aumento do retorno venoso; e (III) aumento da função do ventrículo esquerdo, atribuída ao aumento da actividade simpática e a factores inotrópicos [67].



**Figura 10** – Representação esquemática da resposta hemodinâmica à anemia.

[retirado de Metivier F e col. (2000)<sup>[63]</sup>]

A diminuição da resistência vascular é uma consequência directa da redução da viscosidade sanguínea e da dilatação arterial. O decréscimo na viscosidade sanguínea é devido à diminuição do número de eritrócitos e à redução do hematócrito, que caracterizam a anemia. A dilatação arterial é devida à dilatação vascular *stricto sensu*, resultante do aumento do diâmetro arteriolar, mas que também envolve o recrutamento de novos vasos, a formação de colaterais e de *shunts* arterio-venosos [76]. Alguns mecanismos têm sido propostos, incluindo:

(I) "vasodilatação hipóxica", devido a metabolitos gerados pela hipóxia; e (II) "vasodilatação fluxo-mediada", devido ao aumento do fluxo sanguíneo, um efeito que é mediado pelas células endoteliais e por factores relaxantes derivados do endotélio [77].

O aumento na pré-carga resulta do aumento do retorno venoso, que ocorre por conta da diminuição da resistência venosa. A resistência ao retorno venoso diminui paralelamente ao decréscimo do hematócrito e da viscosidade sanguínea. Além disso, a vasodilatação arteriolar facilita a transmissão de pressão do sistema arterial para a circulação venosa, criando um gradiente de pressão favorável ao retorno venoso. Finalmente, o aumento da actividade simpática pode induzir uma venoconstricção activa, favorecendo o enchimento cardíaco [77].

Na anemia crónica, a sobrecarga prolongada de fluxo/volume e o aumento do trabalho cardíaco levam ao alargamento progressivo do ventrículo esquerdo e ao desenvolvimento de HVE [78]. Nos pacientes com DRT, as alterações da função e estrutura cardíacas são acompanhadas, paralelamente, pelo *remodeling* dos grandes vasos arteriais [79].

A intensidade dos sintomas clínicos depende da rapidez com que a anemia se desenvolve e da presença ou ausência de distúrbios cardiovasculares subjacentes [80].

### **3.2 Fisiopatologia do dano cardíaco determinado pela anemia**

A anemia, quando suficientemente severa, pode causar ICC, até em indivíduos normais [76] (Figura 11). Um estudo recente, envolvendo com mais de um milhão de pacientes idosos, mostrou que a anemia é um marcador independente do desenvolvimento de ICC [55].

Existem vários mecanismos pelos quais a anemia pode causar ICC, dos quais se salientam os seguintes:

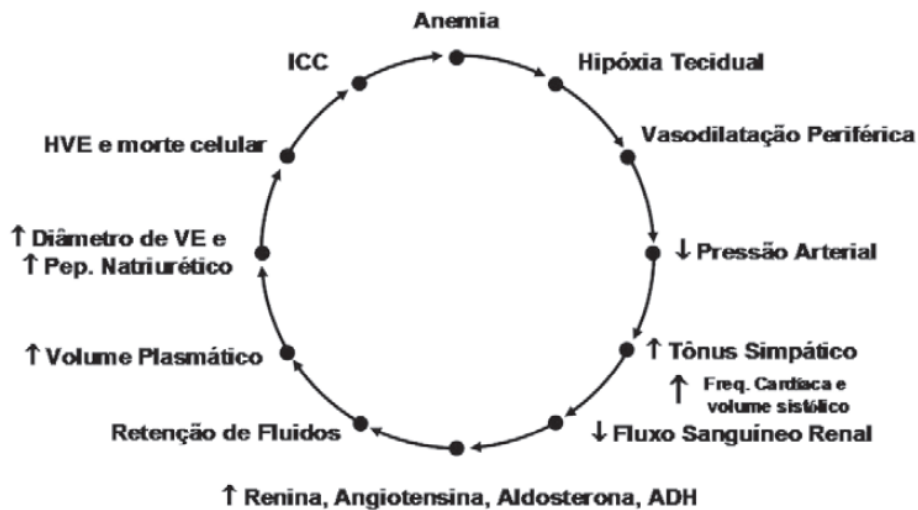
(I) *Aumento da retenção hídrica, da actividade simpática e da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):* A hipóxia tecidual e a vasodilatação periférica presentes na anemia causam diminuição da pressão sanguínea arterial <sup>[76]</sup>, levando a um aumento da resposta simpática, a qual leva à taquicardia, aumento do volume corrente, vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo renal e, finalmente, à retenção hidrossalina. O fluxo sanguíneo renal reduzido activa o SRAA e a hormona antidiurética (HAD), causando vasoconstrição renal, e aumentando ainda mais a retenção hidrossalina. Isto condiciona o aparecimento de edemas periféricos e o aumento do volume plasmático. O volume plasmático aumentado causa sobrecarga ventricular, levando a um aumento do *stress* sobre a parede do miocárdio. Sob a influência do SRAA e da actividade simpática aumentada, desenvolve-se HVE, que condiciona, a longo prazo, a morte das células miocárdicas por necrose e apoptose <sup>[55]</sup>. Isso pode levar ao desenvolvimento ou agravamento da ICC.

(II) *Hipóxia cardíaca directa:* A deficiente oxigenação do coração, face à frequência cardíaca e volume corrente elevados (trabalho cardíaco aumentado), conduz à dilatação ventricular, hipertrofia, morte das células miocárdicas, fibrose cardíaca e ICC <sup>[62]</sup>.

(III) *Stress oxidativo aumentado:* Os eritrócitos contêm no seu interior muitos antioxidantes. A anemia está, portanto, associada a um aumento do stress oxidativo, que pode provocar danos nas células miocárdicas <sup>[55]</sup>.

(IV) *Efeito directo da EPO no coração:* Vários estudos têm demonstrado que EPO exerce um efeito benigno directo no desenvolvimento do músculo cardíaco e na

contractilidade cardíaca [62]. Assim, a deficiência de EPO pode, possivelmente, comprometer a função cardíaca.



**Figura 11** – A anemia como causa e/ou consequência de ICC.

[retirado de Miranda S e col. (2000) [55]]

### 3.3 A influência da anemia na insuficiência cardíaca congestiva

Silveberg *e col.* [62] publicaram recentemente um estudo sobre a alta prevalência e severidade da anemia na ICC, no qual observaram que quanto mais severa era a ICC mais prevalente e severa era o grau de anemia do paciente. Dos pacientes com ICC severa (Classe IV da *New York Heart Association* [NYHA]), 79,1% apresentavam anemia [55]. Num estudo brasileiro recente, Silva *e col.* [81] identificaram a presença de anemia em 45% dos 174 pacientes internados com insuficiência cardíaca, e 82% destes apresentavam também algum grau de insuficiência renal.

Uma recente meta-análise do *Canadian Organ Replacement Registry* enfatizou a correlação entre a anemia e a mortalidade nos pacientes dialisados. Assim, nos pacientes quer em hemodiálise quer em diálise peritoneal, os baixos níveis de Hb foram associados ao aumento da mortalidade <sup>[82]</sup>. O baixo nível de Hb tem sido identificado como um factor de risco independente para ICC nos pacientes dialisados. Além disso, a anemia está muitas vezes associada a dilatação de VE, mesmo antes do início da diálise, com a subsequente evolução para HVE <sup>[55]</sup>.

Silveberg *e col.* <sup>[62]</sup> realizaram uma meta-análise de 44 estudos que examinavam a relação entre a anemia, a gravidade da ICC, a hospitalização e a mortalidade. Dos 17 estudos que analisavam a relação entre a severidade da ICC e da anemia, 13 deles (76,5%) revelaram que a presença de anemia estava associada a um grau mais severo de ICC. Dos 29 estudos que analisavam a relação entre a mortalidade e a ICC, 28 deles (96,6%) mostraram que a presença de anemia estava associada a altas taxas de mortalidade. Em vários desses estudos as relações entre a anemia e a ICC permaneceram estatisticamente significantes após análises multivariadas, nas quais a função renal e a idade também foram levadas em consideração, o que permitiu concluir que a anemia é um factor de risco independente para a mortalidade cardíaca. Foi ainda demonstrado, em alguns desses estudos, que a IRC e a anemia têm um efeito aditivo sobre a mortalidade <sup>[55]</sup>.

### **3.4 A anemia e a hipertrofia ventricular esquerda na DRC**

London *e col.* <sup>[83]</sup> demonstraram que existe uma associação entre a anemia da DRC e o desenvolvimento de HVE. As concentrações de Hb correlacionam-se tanto com o volume diastólico final do VE como com a massa do VE. Foram identificados dois tipos de pacientes,

uns em que a anemia determina exclusivamente um aumento da massa do VE e, outros, em que a anemia determina também um aumento do volume diastólico final do VE.

A anemia da DRC também tem importantes efeitos sobre os grandes vasos. Num outro estudo, London *e col.* [83] mostraram que o diâmetro da artéria carótida comum está significativamente aumentado em pacientes com IRCT. A área de secção e a espessura da camada média vascular também estavam aumentadas, enquanto a distensibilidade estava reduzida. Quando a estas alterações se associa o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, que é visto caracteristicamente nos pacientes com DRC e anemia, existe um risco aumentado para aterosclerose. A combinação de anemia e HVE está fortemente associada a um aumento do risco cardiovascular [55].

#### **4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS**

O reconhecimento da existência da síndrome *de anemia-cardio-renal* (SACR) permitiu concluir que a quebra deste “ciclo vicioso” depende do tratamento conjunto e integrado de DRC, DCV e anemia, e não será tão efectivo se alguma destas for desprezada [62].

Se a DRC é um importante factor na progressão da DCV e da anemia, isto significa que a detecção precoce e o tratamento do distúrbio renal irá causar não apenas a melhoria da função renal, mas também melhorar a função cardíaca e a anemia. Significa também que, tratar a DRC sem tratar a anemia que lhe está associada, não irá parar a progressão da DRC e da DCV. De igual modo, o tratamento da anemia, sem providenciar um adequado tratamento médico para a DCV e DRC, não será, certamente, efectivo [62].

Vários estudos têm também demonstrado que pode ser possível prevenir a deterioração da função renal em pacientes com DCV recorrendo a tratamentos médicos adequados para a

DCV, incluindo o uso de fármacos com acção  $\beta$ -bloqueante que demonstraram ter uma acção efectiva na DCV (carvedilol, metoprolol ou bisoprolol), ARAs e/ou IECAs, e possivelmente também a espirolactona <sup>[62]</sup>. A terapêutica óptima para a DCV também requer uma avaliação regular da função cardíaca, incluindo electrocardiogramas de rotina, pois muitos doentes com DRC mostram evidências de anormalidades cardíacas, tais como HVE ou doença vascular, mesmo sem evidenciarem sinais clínicos aparentes de DRCV. Isto sugere que um bom tratamento e controlo da DCV pode ajudar a estabilizar a DRC.

Não obstante, vários estudos têm apontado a anemia como o elemento crucial desta tríade <sup>[55]</sup>. O papel central da anemia na SACR, sugere que o controlo da anemia pode ser um dos métodos mais directos para quebrar este “ciclo vicioso”, com concomitante melhoria da função renal e cardíaca <sup>[62]</sup>. A correcção da anemia nos pacientes com DRC e DCV deve pois ser o principal desafio do médico. Assim, a cooperação entre nefrologistas, cardiologista e outros médicos, para identificar e tratar a anemia associada a este síndrome, é fundamental para prevenir a progressão tanto da doença renal como da doença cardíaca <sup>[67]</sup>. O recurso a AEEs, nomeadamente a rhEPO, tem sido indicado para a correcção da anemia do SACR, e tem mostrado benefícios não apenas sobre o hematócrito, mas também sobre a função renal e cardiovascular <sup>[62]</sup>.

#### *HEMATÓCRITO E CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA RECOMENDADOS*

A concentração ideal de Hb a alcançar nos pacientes com SACR em terapia com rhEPO ainda não foi completamente estabelecida, apesar da publicação de várias *guidelines*. As *guidelines* do NKF/DOQI, inicialmente publicadas em 1997, recomendam um hematócrito alvo entre 33% e 36% ou uma concentração de Hb entre 11 e 12 g/dL <sup>[18]</sup>. Por outro lado, as *European Best Practice Guidelines* (EBPG) <sup>[84]</sup> indicam apenas que o valor de hemoglobina a atingir nestes pacientes deverá ser superior a 11 g/dL

## IV – O EPO NA TERAPÊUTICA DA SÍNDROME DE ANEMIA-CARDIO-RENAL

O tratamento da anemia está recomendado para todos os pacientes com SACR e determina a diminuição do tempo de hospitalização, um recobro mais rápido, uma melhoria dos resultados clínicos, e uma melhoria na qualidade de vida. Porque os níveis de EPO são baixo nos pacientes com SACR, a anemia pode muitas vezes ser tratada com sucesso com a administração de AEEs, nomeadamente a rhEPO. Diversos estudos têm demonstrado os efeitos benéficos deste tratamento, não apenas sobre a anemia e DRC, mas também sobre as complicações cardiovasculares associadas [55].

### 1. O TRATAMENTO COM rhEPO

O tratamento da anemia renal sofreu uma enorme evolução com o isolamento e purificação da EPO humana, em 1977 [1]. Porém, só com a identificação e caracterização da região do DNA humano que codifica a EPO [3], se tornou possível a produção desta hormona em grande escala, por tecnologia de DNA recombinante. A rhEPO, comumente conhecida como *epoetina alfa*, tornou-se disponível para testes clínicos em 1985 e foi introduzida na prática clínica para a correção da anemia secundária à DRC em 1989. Mais de 300.000 doentes renais em todo o mundo estão a fazer terapia com rhEPO [85].

A apesar da actividade biológica da rhEPO ser idêntica à da sua forma nativa, as estruturas químicas das rhEPOs manufacturadas nem sempre apresentam analogias completas, seja quando comparadas entre si ou quando confrontadas com a EPO endógena. Embora existam condições que podem determinar uma diminuição da efectividade da rhEPO, mais de 95% dos doentes renais tratados com rhEPO têm uma resposta positiva se forem administradas as doses adequadas [86].



## 1.1 Doses, vias de administração e farmacocinética da rhEPO

As recomendações actuais sugerem que a terapia com rhEPO deve ser iniciada quando a concentração de HB desce abaixo de 10 g/L. O tratamento com rhEPO varia consoante o paciente, e depende do grau de insuficiência renal e/ou cardíaca. O tratamento de pacientes com IRC é mais extensivo, necessitando de doses mais elevadas de rhEPO. A dosagem usual de rhEPO no tratamento da anemia varia geralmente entre 20 a 240 UI/kg, três vezes por semana, dependendo da resposta do paciente e da concentração plasmática de hemoglobina e de hematócrito que se pretende atingir <sup>[85]</sup>.

Na prática clínica, as formas mais comuns de administração de rhEPO são as vias intravenosa, subcutânea e intraperitoneal. A escolha depende de considerações farmacocinéticas aliadas a aspectos de ordem prática. Em doentes submetidos a hemodiálise, a rhEPO pode ser administrada endovenosamente durante ou no final do procedimento, reduzindo o sofrimento do doente. Nos doentes em terapia conservadora para IR, transplantados renais ou em diálise peritoneal, é recomendada a utilização de rhEPO por via subcutânea, de modo a poupar as veias periféricas para futuro acesso vascular. A administração intraperitoneal deve ser reservada para situações clínicas especiais em doentes em diálise peritoneal, particularmente em crianças com trauma a injecções <sup>[84]</sup>. A baixa disponibilidade por essa via exige doses semanais mais elevadas do que as restantes vias de administração. Verificou-se que a resposta da eritropoiese é mais efectiva com a administração de injecções frequentes de doses fraccionadas de rhEPO, do que com aplicações intermitentes de grandes dosagens. No entanto, nenhuma das modalidades consegue reproduzir o padrão fisiológico de secreção ou o ritmo circadiano da hormona natural.

Após administração intravenosa, a concentração de rhEPO no plasma atinge o seu pico máximo em alguns minutos, enquanto os valores máximos na administração subcutânea são

obtidos apenas 5 a 24 horas após a aplicação <sup>[84]</sup>. Estudos clínicos realizados em meados da década de 90, com o intuito de analisar e comparar as formas de administração intravenosa e subcutânea, não mostraram diferença de eficácia do tratamento ou na pressão sanguínea. A administração subcutânea possui uma biodisponibilidade baixa e variável, entre 20 a 40%. Porém, ainda assim, gera altos níveis séricos de rhEPO <sup>[84]</sup>.

A resposta à rhEPO é condicionada principalmente pela disponibilidade de ferro <sup>[55]</sup>. Assim, a adequada suplementação de ferro é um ponto-chave para o sucesso da terapia com rhEPO <sup>[55]</sup>. A administração de ferro tem provado aumentar os níveis de hemoglobina para um valor superior ao atingido com a aplicação isolada de rhEPO e, desta forma, permitido a redução das doses de rhEPO, diminuindo o custo do tratamento <sup>[62]</sup>.

## **1.2 Efeitos benéficos**

Os efeitos benéficos do tratamento com a rhEPO são numerosos, com um aumento significativo dos níveis do hematócrito e de hemoglobina na grande maioria dos casos, o que resulta na melhoria da *performance* física e psíquica, mesmo nas situações em que a correção da anemia seja apenas parcial. A resposta hematológica tem sido relacionada com a dose administrada, e tem-se notado uma heterogeneidade entre os doentes, sendo que alguns necessitam de doses mais elevadas que outros <sup>[87]</sup>.

A terapia com rhEPO permite a correção da anemia, em cerca de 90 a 95% dos doentes com IRC, promovendo uma melhoria da qualidade de vida destes doentes e uma redução da morbidade e mortalidade. Vários estudos realizados em pacientes portadores de DRC mostraram que o emprego de rhEPO é eficaz na correção da anemia e não acelera a perda de função renal residual e, em alguns deles, observou-se inclusive uma desaceleração na progressão da doença renal <sup>[55]</sup>. Estudos recentes sugerem que a presença de EPO-R na células

renais normais permite a administração de rhEPO com capacidades protectoras sob o tecido renal, prevenindo a isquémia induzida pelas lesões renais crónicas <sup>[1]</sup>.

Por outro lado, alguns estudos têm também sugerido que o tratamento da anemia nos doentes com DRC pode ajudar na prevenção da DCV <sup>[62]</sup>. Nos pacientes dialisados, o tratamento da anemia com rhEPO diminui o volume e débito cardíacos e melhora a função e a estrutura do ventrículo esquerdo, levando a uma diminuição das consequências cardiovasculares a longo prazo <sup>[1]</sup>.

A diminuição do volume cardíaco pode resultar de uma diminuição do retorno venoso, por aumento da resistência periférica e por diminuição da contractilidade cardíaca. A diminuição do retorno venoso é em parte prevenida pelo aumento do tónus venoso periférico, que ajuda na manutenção de um adequado retorno venoso e preenchimento cardíaco <sup>[80]</sup>. Ainda se desconhece se estas alterações no tonús venoso se devem a uma acção, activa ou passiva, da rhEPO na venoconstricção. O aumento da resistência periférica, outra consequência do tratamento com rhEPO, surge como uma resposta directa ao aumento do hematócrito e da viscosidade sanguínea. No entanto, em muitos pacientes o aumento da resistência periférica é desproporcional às alterações na viscosidade sanguínea e pode, eventualmente, resultar de um efeito vasomotor directo da rhEPO <sup>[80]</sup>.

As alterações na função do ventrículo esquerdo, durante a terapia com rhEPO, determinam também uma alteração na sua estrutura, mas apenas como regressão parcial da HVE. O efeito limitado deve-se à presença de alterações irreversíveis na estrutura ventricular, principalmente no caso de fibrose miocárdica. No entanto, as evidências sugerem que a correcção precoce da anemia pode prevenir as anormalidades cardíacas antes de se desenvolverem lesões irreversíveis <sup>[80]</sup>.

Além disto, no tratamento com rhEPO, têm sido também observadas melhorias a nível cerebral, cognitivo e sexual, e nas funções imunológicas e endócrinas <sup>[53][59]</sup>.

### 1.3 Efeitos adversos

Recentemente, foram levantadas algumas preocupações sobre a segurança do tratamento o longo prazo com rhEPO, tanto na anemia renal como também nas anemias não-renais. A administração periódica de grandes doses farmacológicas de EPO não consegue replicar a cinética fisiológica normal <sup>[1]</sup>.

Têm sido descritos alguns efeitos agudos, após a sua administração venosa, sem grandes complicações clínicas, como prurido, dores articulares e ósseas <sup>[43]</sup>. O efeito adverso mais comum é o agravamento da hipertensão arterial, que ocorre em cerca de 20-30 % dos doentes <sup>[54]</sup>. Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da hipertensão não estão ainda totalmente esclarecidos. Contudo, alguns autores demonstraram que a hipertensão induzida pela rhEPO poderia justificar o uso corrente de IECAs e/ou ARAs. Baseados nestas observações, outros autores concluíram que o agravamento da hipertensão se devia à hiperactivação do sistema renina-angiotensina-aldosterona <sup>[88]</sup>. Ainda assim, estudos posteriores mostraram, em preparações *in vitro* das artérias renal e mesentérica, que a rhEPO é capaz de induzir a contracção do músculo vascular liso, sugerindo uma acção vasopressora directa <sup>[89]</sup>.

Também outros problemas, incluindo eventos tromboembólicos, têm vindo a ser descritos, especialmente aqueles que ocorrem a nível do sistema nervoso central, nas artérias coronárias e nas fístulas arteriovenosas. A tendência para uma hipercoagulabilidade tem sido relacionada com uma importante redução das perdas sanguíneas, com o aumento da viscosidade sanguínea e com o aumento do número de plaquetas em circulação, constatados principalmente nos doentes em que foi observado um aumento rápido dos níveis do

hematócrito <sup>[53]</sup> <sup>[59]</sup> <sup>[90]</sup>. Os aumentos de potássio, fósforo e creatinina foram inicialmente relatados, mas estudos posteriores mostraram que esses elementos eram pouco frequentes <sup>[59]</sup>.

## **2. A RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM rhEPO**

A disponibilidade da rhEPO para o tratamento da anemia associada à DRC trouxe uma melhoria considerável na qualidade de vida destes doentes, como já foi anteriormente enunciado. Não obstante o sucesso da introdução deste fármaco, a sua utilização clínica nem sempre é eficaz, verificando-se uma resistência na estimulação eritropoiética a longo prazo.

Alguns estudos, observaram que o tratamento com rhEPO em pacientes com DRC perde a eficácia quando a esta patologia se associa a DCV. O aumento da dose poderia ser a solução para reverter esta resistência. No entanto, devido aos efeitos adversos causados por elevadas doses de rhEPO no sistema cardiovascular, não se torna possível aumentar a dose em casos de resistência.

De acordo com o guia Europeu <sup>[84]</sup>, a resistência à rhEPO traduz-se por respostas ineficazes quando são utilizadas doses superiores a 300 IU/kg/semana administradas por via subcutânea, ou superiores a 400 IU/kg/semana quando por administração intravenosa <sup>[91]</sup>.

Recentes descobertas indicam que os novos derivados não-eritropoiéticos da EPO preservam a função cardíaca, sem provocar os efeitos adversos da administração de doses elevadas de EPO <sup>[92]</sup>.

## 2.1 Mecanismos de resistência à rhEPO

Apesar dos estudos realizados durante os últimos anos, os mecanismos bioquímicos subjacentes à resistência ao tratamento com rhEPO não se encontram ainda bem esclarecidos, sendo um tema de actualidade dentro da comunidade científica.

Diferentes causas (tabela 6), porém, podem estar envolvidas numa inadequada resposta à rhEPO. As causas apontadas como mais comuns são, a deficiência dos substratos para a eritropoiese normal, em especial o ferro e o ácido fólico <sup>[43]</sup>, e a presença de processos inflamatórios ou perdas sanguíneas. A intoxicação pelo alumínio, o hiperparatiroidismo secundário à DRC <sup>[93]</sup> e o tratamento dialítico inadequado <sup>[94]</sup> são consideradas causas menos frequentes.

**Tabela 6** - Factores de risco tradicionais e não tradicionais para o desenvolvimento de doença renal crónica

<i>Factores mais frequentes</i>	<i>Factores menos frequentes</i>
Deficiência de ferro	Hiperparatiroidismo
Infecção	Diálise inadequada
Processos inflamatórios	Intoxicação por alumínio
Perdas crónicas de sangue	Deficiência em vitamina B12 e ácido fólico
	Fármacos (IECAs)

[Adaptado de Júnior e col. (1999) [59]]

## *A DEFICIÊNCIA DE FERRO*

A reserva de ferro é essencial na formação da hemoglobina. Se não se verificarem os níveis adequados deste ião, mesmo na presença de EPO, não ocorre uma eritropoiese adequada<sup>[59]</sup>.

A causa mais frequente de uma inadequada resposta ao tratamento com rhEPO é a deficiência de ferro, absoluta ou funcional. A deficiência de ferro é considerada absoluta quando as reservas totais de ferro no organismo estão em depleção, o que geralmente é indicado por uma concentração circulante de ferritina inferior a 20 µg/L. A deficiência funcional observa-se quando a concentração de ferritina circulante é normal, mas com quantidades de ferro insuficientes para poder satisfazer as necessidades da eritropoiese. Assim, a concentração de Hb deixa de aumentar, como esperado, com as doses habituais de rhEPO<sup>[93]</sup>.

Teoricamente, a deficiência funcional de ferro pode ocorrer numa de duas vias: (I) quando as altas doses de rhEPO que estimulam a eritropoiese excedem, em muito, a capacidade máxima de distribuição do ferro ou, (II) quando a distribuição do ferro das células retículo-endoteliais para as células hematopoiéticas é inibida ou bloqueada<sup>[95]</sup>. Na prática clínica nem sempre é possível distinguir entre estes dois mecanismos. A deficiência em ferro pode ainda ocorrer como resultado da interferência do alumínio no metabolismo normal do ferro<sup>[96]</sup>.

O balanço do ferro no organismo é regulado pela absorção gastrintestinal, que depende da biodisponibilidade do ferro na dieta. O principal regulador negativo da homeostase do ferro é a hepcidina, um péptido com 25 aminoácidos produzido nos hepatócitos<sup>[1]</sup>. Alterações na síntese desta proteína provocam alterações no metabolismo deste ião, uma vez que a síntese excessiva de hepcidina é estimulada em situações infecciosas e inflamatórias, por intermédio de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, diminuindo a absorção de ferro no intestino delgado. Esta diminuição da absorção provoca uma consequente inibição da captação pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial, com diminuição da concentração do ião em circulação e uma eritropoiese

ineficaz <sup>[97]</sup>. Níveis elevados de hepcidina são frequentes em pacientes com anemia resultante da DRC e têm sido negativamente correlacionados com o hematócrito, em doentes hemodialisados.

Todos os doentes com IRC devem ter quantidades de ferro suficientes para poder alcançar e manter os níveis ótimos de Hb com a mínima dose de rhEPO possível. A adequada suplementação de ferro é, assim, o ponto-chave para o sucesso da terapia com rhEPO.

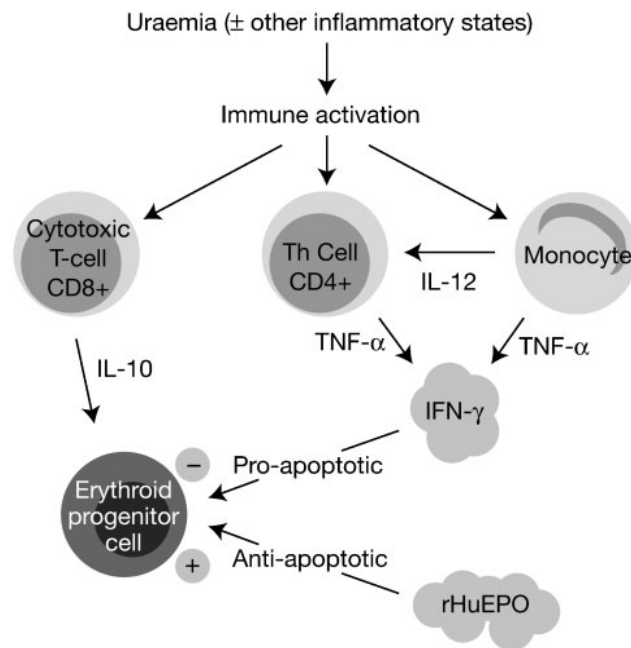
Os critérios para reposição de ferro são uma saturação de transferrina <20% e/ou uma ferritina sérica <100g/mL. O ferro pode ser repostado inicialmente via oral; porém, muitos pacientes terão que receber o ferro por via endovenosa, pois o ferro por via oral pode ocasionar intolerância gástrica e nem sempre é absorvido em quantidade suficiente para repor de forma adequada as reservas do paciente. O emprego de ferro intravenoso é bem tolerado, porém é recomendado que seja feito com supervisão médica <sup>[55]</sup>. Muitas vezes é verificada a correção da anemia apenas com a reposição de ferro, prescindindo, portanto, do emprego de rhEPO <sup>[55]</sup>.

## A INFLAMAÇÃO

A inflamação crônica é uma característica muito comum nos doentes com DRC, tendo ganho atenção acrescida como a principal causa de morbidade e mortalidade <sup>[98]</sup>. Diversos estudos têm mostrado que os marcadores inflamatórios estão associados com a diminuição da resposta à rhEPO <sup>[95]</sup>. Os altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e o aumento do *stress* oxidativo são muito comuns e podem contribuir para o desenvolvimento da resistência à rhEPO <sup>[99]</sup>. Nestes doentes, verificam-se altos níveis de PCR, IL-1, IL-6, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Estas citocinas inibem o crescimento das células precursoras eritróides *in vitro*, um efeito que provavelmente leva à indução da apoptose <sup>[100]</sup>. Taniguchi *e col.* <sup>[101]</sup> mostraram que o INF- $\gamma$  desregula o



mRNA para a expressão do receptor da EPO, podendo influenciar a apoptose das células precursoras eritróides. Em adição, outros trabalhos têm mostrado que a IL-1 e o TNF- $\alpha$  são também inibidores da produção de EPO [102].



**Figura 12** - Mecanismo de resistência à rhEPO por ativação do sistema imune face à inflamação.

[retirado de Macdougall I e Cooper A (2002)]

A estes efeitos inibitórios directos das citocinas pró-inflamatória sobre as células progenitoras da linhagem eritróide, associam-se os efeitos indirectos que provocam desregulação do metabolismo do ferro (discutido em cima).

### *O RECEPTOR DA EPO*

Os mecanismos de resistência à rhEPO podem estar associados a uma deficiência na dimerização ou na activação do seu receptor. Tem sido mostrado que o domínio

transmembranar do EPO-R tem uma poderosa capacidade de dimerização independente da sua ligação ao ligando <sup>[103]</sup>. Apesar de este mecanismo não ser ainda completamente conhecido, especula-se que a actividade de dimerização do domínio transmembranar do EPO-R pode determinar uma diminuição da sua função na presença de baixas concentrações de EPO. Assim, a ausência de dimerização espontânea do EPO-R pode condicionar a resistência à rhEPO.

Alguns autores mostraram ainda que o EPO-R pode ser activado, na ausência dos seus ligandos naturais, por um peptídeo que, embora se ligue a um domínio que difere do local de ligação da EPO, activa as mesmas vias de sinalização. Assim, a resistência à rhEPO pode ser induzida na presença de péptidos antagonistas que se ligam ao EPO-R.

A internalização dos receptores de EPO também constitui um motivo de resistência, sendo esta internalização regulada independentemente da sinalização desencadeada pela ligação da hormona. Após a internalização, proteossomas e lisossomas degradam a EPO e o seu receptor, diminuindo a sinalização originada por esta ligação. Assim, um aumento na internalização destes receptores, com diminuição do seu número, diminui a resposta à EPO, com consequente aumento da resistência ao tratamento <sup>[97]</sup>.

### *O HIPERPARATIROIDISMO*

O hiperparatiroidismo é comumente referido como uma das possíveis razões para a inadequada resposta à rhEPO em doentes com doença renal. O hiperparatiroidismo secundário é uma consequência bem conhecida da insuficiência renal, e resulta da retenção de fosfato combinada a hipocalémia. Existem diversos mecanismos pelos quais o hiperparatiroidismo pode agravar a anemia nos doentes renais e, em particular, nos hemodialisados. Estes incluem um efeito tóxico directo da hormona paratiroideia (PTH) no processo de síntese da EPO, bem

como na produção e sobrevivência dos eritrócitos (efeito tóxico nos progenitores eritróides, ao nível da medula óssea) e um efeito indirecto por via da indução de fibrose na medula óssea e interferência com a eritropoiese <sup>[93]</sup>.

Em pacientes sujeitos a paratiroidectomia foram comprovados efeitos benéficos sobre a anemia e melhoria da resposta à rhEPO <sup>[55]</sup>. Os efeitos benéficos da paratiroidectomia na anemia e na resposta à rhEPO em doentes hemodialisados podem suportar a hipótese de que o hiperparatiroidismo poderá ter um papel importante na resistência ao tratamento com rhEPO <sup>[93]</sup>.

#### *OUTROS FACTORES DE RESISTÊNCIA À RHEPO*

Para além dos já citados, existem ainda outros factores relacionados com a resistência ao tratamento com rhEPO e consequente diminuição da eritropoiese.

A intoxicação por alumínio pode interferir com o metabolismo do ferro e com as enzimas da síntese do heme, originando anemia microcítica.

A deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e de ácido fólico pode agravar a anemia dos doentes com insuficiência renal e contribuir assim para a resistência ao tratamento. A homocisteína é um aminoácido cujo metabolismo depende da Vitamina B<sub>12</sub> e do ácido fólico, e a sua acumulação aumenta o risco de desenvolvimento de aterosclerose. Elevadas doses de folato diminuem a concentração de homocisteína sérica. Uma vez que os níveis de Vitamina B<sub>12</sub> e folato são baixos na DRC, não é possível diminuir os níveis de homocisteína, com a consequente evolução para hiper-homocisteinémia e posterior desenvolvimento de estados ateroscleróticos com DCV <sup>[104]</sup>.

Existem também algumas evidências para o facto da deficiência em vitamina C estar associada à diminuição da disponibilidade do ferro armazenado, sendo que a administração sistemática de suplementos em vitamina C pode melhorar essa disponibilidade.

As perdas de sangue são também um factor comum na resistência à rhEPO <sup>[93]</sup>.

Outro motivo de resistência à rhEPO prende-se com o facto de os pacientes com IRC apresentarem frequentemente um menor consumo de proteínas e energia em relação a indivíduos saudáveis. Esta limitação provoca uma diminuição nos níveis de nutrientes essenciais à eritropoiese, com conseqüente desenvolvimento de anemia <sup>[105]</sup>.

Mais recentemente, alguns autores têm também especulado sobre a possibilidade da resistência à rhEPO poder ser desencadeada pela formação de anticorpos anti-EPO. Normalmente, a rhEPO é altamente eficaz no estímulo da eritropoiese com uma baixa imunogenicidade. Aliás, apenas em um pequeno número de estudos relataram pacientes que desenvolveram anticorpos neutralizantes, que também exibem reacção-cruzada com a EPO endógena, conduzindo a anemia aplástica pura (PRCA) <sup>[1] [106]</sup>. No entanto, esta possibilidade é ainda controversa no seio da comunidade científica e novos estudos serão necessários para averiguar a real contribuição deste factor no desenvolvimento de resistência à rhEPO.

## **2.2 Estratégias para vencer a resistência à rhEPO**

Nos últimos anos, têm vindo a ser estudadas várias metodologias para a combater o processo de resistência à rhEPO. Uma das estratégias baseia-se na inibição da produção de citocinas utilizando de antagonistas específicos, como anticorpos anti-citocinas ou anti-linfócitos, minimizando os efeitos provocados pelas mesmas. Outra metodologia consiste em utilizar a vitamina C, que aparentemente induz a libertação do ferro dos seus compartimentos,

melhorando a resposta à rhEPO. A glutathione apresenta capacidades anti-oxidantes prolongando a sobrevivência dos eritrócitos, combatendo a anemia e, conseqüentemente, a necessidade de elevadas doses de rhEPO. A melatonina previne uma fosforilação oxidativa defeituosa ao nível da mitocôndria, uma vez que estimula os complexos I e IV da cadeia transportadora de electrões. Esta substância provoca uma diminuição do *stress* oxidativo causado pela administração de ferro intravenoso e pela terapia com rhEPO [105]. Resultados de diferentes estudos indicam que o uso de ferro endovenoso induz uma melhoria na resposta à rhEPO em pacientes com DRC, reduzindo a dose necessária para manter o hematócrito desejado [59].

### **3. TRATAMENTO COM OUTROS AEEs E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Em 2004 a patente da rhEPO expirou e isso permitiu a produção de genéricos da rhEPO e de novas formulações e sistemas de distribuição [1].

A **darbopoetina** alfa (*Aranesp*) é uma segunda geração de AEEs que recentemente se tornou disponível para o tratamento da anemia renal. A darbopoetina alfa (anteriormente chamada nova proteína estimuladora da eritropoiese, ou NPEE) é um análogo hiperglicosilado da EPO que difere da rhEPO nativa na substituição de 5 aminoácidos e na adição de duas ligações-N extra ao ácido siálico com cadeias carboidratadas colaterais. Estas modificações tornam a molécula mais estável *in vivo* e mantêm a capacidade de estimular o EPO-R. A maior estabilidade metabólica desta nova molécula permite um maior tempo de semi-vida em circulação, do que a rhEPO convencional, e possibilita a sua administração com menos frequência. Muitos estudos têm confirmado a eficácia da darbopoetina, tanto intravenosa como subcutânea, quando administrada uma vez por semana. Tal como acontece com na terapia com rhEPO, não há diferenças de maior na dose a administrar por via subcutânea ou

intravenosa. O factor de conversão utilizado para calcular a dose de darbopoetina a administrar é de 200 unidades de rhEPO por cada 1µg de darbopoetina. Os efeitos adversos da darbopoetina são similares aos identificados para a rhEPO e estão sobretudo relacionados com o aumento do hematócrito. Até à data não foram identificadas resistências a darbopoetina em pacientes renais [53].

Actualmente, muitas outras estratégias estão a ser investigadas como meios de estimular a eritropoiese. Estão a ser investigados alguns peptídeos que mimetizam a EPO, que apesar de estruturalmente diferentes da EPO, são capazes de activar o EPO-R [107]. Estes incluem o Hematide, um péptido ligado a polietilenoglicol que aumenta a solubilidade e o tempo de semi-vida em circulação, e que está neste momento a entrar na fase II ensaio clínico [108].

O SEP (*synthetic erythropoiesis protein*), que consiste num polímero proteico de 51 kDa, está também a ser desenvolvido para estimular a activação do receptor da eritropoietina [109]. Alguns dímeros da eritropoietina biologicamente activos têm demonstrado uma semi-vida prolongada, mas ainda não foram clinicamente testados [110].

Outras estratégias para aliviar a anemia, estimulando a eritropoiese, incluem inibidores das fosfatases das células hematopoiéticas como a SHP-1, que regula negativamente a via JAK-STAT induzida pela EPO, e estabilizadores da HIF-1α [111]. Todavia, a existência de mais de 70 alvos conhecidos para o HIF-1α pode severamente limitar esta abordagem. Ademais, sabe-se que as mutações que ocorrem naturalmente em VHL e PHD2 resultam numa estabilização de HIF e podem causar eritrocitose [112].

Houve algum interesse experimental no tratamento da anemia por terapia genética utilizando o gene EPO, mas esta abordagem foi abandonada por preocupações com a sua segurança na prática clínica. Foi demonstrado em modelos *in vivo* que é possível conseguir a expressão do

gene EPO e reconstituir a eritropoiese <sup>[113]</sup>. Persistem, porém, algumas preocupações sobre se a terapia genética pode causar adicionalmente imprevisíveis eventos mutagênicos o que limita a aplicabilidade desta técnica na doença humana.

## V – CONCLUSÕES

As evidências sugerem que existe uma inter-relação entre a anemia, a DRC e a DCV. A DRC pode causar anemia e a deteriorar o sistema cardiovascular, o que está associado a um aumento de hospitalização, dos custos com cuidados de saúde e da mortalidade. A DCV pode também ser uma causa de anemia e está frequentemente associada a progressão da doença renal. Dessa forma, a anemia pode tanto ser consequência da DRC como da DCV e é, ao mesmo tempo, um importante factor de risco para o agravamento destas patologias. Por outras palavras, cada condição pode ser causa ou consequência das restantes.

A interacção entre os elementos desta tríade formada por anemia, DRC e DCV é hoje em dia bem conhecida e tem vindo a ser denominada como *síndrome de anemia-cardio-renal* (SACR).

O reconhecimento deste conceito permitiu concluir que a quebra deste “ciclo vicioso” depende do tratamento conjunto e integrado de DRC, DCV e anemia, e não será efectivo se alguma destas for desprezada. Não obstante, vários estudos têm apontado a anemia como o elemento crucial desta tríade, sugerindo que o controlo da anemia pode ser um dos métodos mais directos para quebrar este “ciclo vicioso”, com concomitante melhoria da função renal e cardíaca.

O recurso a AEEs, nomeadamente a rhEPO, tem sido indicado para a correcção da anemia do SACR, e tem mostrado benefícios positivos não apenas sobre o hematócrito, mas também sobre a função renal e cardiovascular. No entanto, persistem algumas preocupações sobre os limites desta terapêutica, devido às diferenças existente entre a eritropoiese fisiológica e a proporcionada com terapêutica farmacológica com rhEPO.

Apesar de alguns potenciais efeitos adversos, vários estudos têm demonstrado que a terapia com rhEPO melhora a saúde e a qualidade de vida dos pacientes dialisados e é fundamental



no tratamento dos estados terminais. A hipertensão e o aumento do risco de eventos trombóticos são potenciais efeitos adversos do tratamento.

Não obstante o sucesso da introdução deste fármaco, a sua utilização clínica nem sempre é eficaz, uma vez que cerca de 25% dos doentes hemodialisados em tratamento com rhEPO desenvolvem mecanismos de resistência à estimulação eritropoiética. A resposta à rhEPO é condicionada principalmente pela disponibilidade de ferro. Assim, a adequada suplementação de ferro é um ponto-chave para o sucesso da terapia.

Apesar de ainda não serem totalmente conhecidos todos os mecanismos da resistência à rhEPO, sabe-se que esta não é vencida com um aumento da dose administrada, mas sim, melhorando os processos que estimulam a produção de EPO. Estes processos podem basear-se quer na inibição da produção de citocinas através de antagonistas específicos, quer utilizando vitamina C de forma a induzir a libertação do ferro dos seus compartimentos, quer administrando ferro por via endovenosa.

Actualmente, novos análogos e novas formulações da EPO estão também a ser investigados e alguns parecem promissores, evidenciando uma boa eficácia, não apenas na correcção da anemia como nas perturbações cardiovasculares associadas, com menor número de efeitos secundários, no entanto não estarão disponíveis no mercado num futuro próximo.

## VI – REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIA

- <sup>[1]</sup> HODGES V, RAINEY S, LAPPIN T, MAXWELL A. *Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007
- <sup>[2]</sup> JACOBS K, SHOEMAKER C, RUDERSDORF R, e col. *Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature* 1985
- <sup>[3]</sup> LIN F, SUGGS S, LIN C, e col. *Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci USA* 1985
- <sup>[4]</sup> EGRIE J, STRICKLAND T, LANE J, e col. *Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. Immunobiology* 1986
- <sup>[5]</sup> LAPPIN T, MAXWELL A, JOHNSTON P. *Epo's alter ego: erythropoietin has multiple actions. Stem Cells* 2002
- <sup>[6]</sup> OGAWA M. *Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood* 1993
- <sup>[7]</sup> FANDREY J. *Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. Am J Physiol Regul Integr Comput Physiol* 2004
- <sup>[8]</sup> KELLEY L, KOURY M, BONDURANT M, KOURY S, SAWYER S, WICKREMA A. *Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: a mechanism for controlled rates of erythrocyte production. Blood* 1993
- <sup>[9]</sup> FISHER J. *Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp Biol Med* 2003
- <sup>[10]</sup> SMITH KJ, BLEYER AJ, LITTLE WC, SANE DC. *The cardiovascular effects of erythropoietin. Cardiovasces* 2003

- [11] SAWADA K, KRANTZ S, DAI C-H, KOURY S, HORN S, GLICK A, CIVIN C. *Purification of human blood burst-forming units-erythroid and demonstration of the evaluation of erythropoietin receptor.* J Cell Physiol 1990
- [12] SAWYER S, KOURY M. *Erythropoietin requirement during terminal erythroid progenitor cells.* Blood 1987
- [13] WU H, LEE S, GAO J, LIU X, IRUELA-ARISPE M. *Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis.* Development 1999
- [14] MAEDA Y, SAKAGUCHI M e col. *Possible involvement of soluble erythropoietin receptor in resistance to erythropoietin in patients with renal anemia.* AmJ Nephrol 2001
- [15] *Excerpts from the United States Renal Data System's 2000 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States.* Am J Kidney Dis 2000
- [16] SNIVELY C E, GUTIERREZ C. *Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications.* 2004
- [17] . CHOBANIAN A, BAKRIS G, BLACK H, CUSHMAN W, GREEN L, IZZO J Jr, e col. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report.* JAMA 2003
- [18] National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis 2002
- [19] JOHNSON C, LEVEY A, CORESH J, LEVIN A, LAU J, EKNOYAN G. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors.* Am Fam Physician 2004

- [20] SMITH H. *The kidney: structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press, 1951
- [21] SHLIPAK M, FRIED L, CRUMP C, BLEYER A, MANOLIO T, TRACY R, e col. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002
- [22] KEANE W, EKNOYAN G. *Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation*. *Am J Kidney Dis* 1999
- [23] JOHNSON C, LEVEY A, CORESH J, LEVIN A, LAU J, EKNOYAN G. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular Filtration Rate, Proteinuria and Other Markers*. *Am Fam Physician* 2004
- [24] JONES C, MCQUILLAN G, KUSEK J, e col. *Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am. J. Kidney Dis* 1998
- [25] GARG A, KIBERD B, CLARK W, e col. *Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III*. *Kidney Int* 2002
- [26] TONELLI M, PFEFFER M. *Kidney Disease and Cardiovascular Risk*, 2007
- [27] SEELEY R, STEPHENS T, TATE P. “*Anatomia & Fisiologia*”; Lusodidacta, 1997
- [28] MARSHALL W. *Clinical Chemistry*, 4th edition, Mosby, London, 2000.
- [29] WEINER D. *Causes and consequences of Chronic Renal Disease: Implications for managed health care*. *J Manag Care Pharm* 2007

- [30] SARNAK M, LEVEY A. *Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm*. Am J Kidney Dis 2000
- [31] KOOMAS H, BLANKESTIJN P, JOLES J. *Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call*. J Am Soc Nephrol 2004
- [32] LAVILLE M. *Hypertension in patients with chronic renal disease*. Rev Prat 2004
- [33] AGARWAL R, NISSENSON A, BATTLE D, COYNE D, TROUT J, WARNOCK D. *Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States*. Am J Med 2003
- [34] *United States Renal Data System*. 2000 Annual data report. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, June 2003.
- [35] *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. N Engl J Med 1993
- [36] COOPER M. *Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy*. Lancet 1998
- [37] MULEC H, BLOHME G, GRANDE B, BJORCK S. *The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt nephropathy*. Nephrol Dial Transplant 1998
- [38] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus [published correction appears in Diabetes Care 2003]*. Diabetes Care 2003

- [39] FOLEY R, PARFREY P, SARNAK M. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis 1998
- [40] LEVEY A, BETO J, CORONADO B, EKNOYAN G, FOLEY RN, KASISKE B, e col. *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease*. Am J Kidney Dis 1998
- [41] PRINSEN B, DE SAIN-VAN DER VELDEN M, KONING E, KOOMANS H, BERGER R, RABELINK T. *Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: possible mechanisms*. Kidney Int Suppl 2003
- [42] FRIED L, ORCHARD T, KASISKE B. *Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis*. Kidney Int 2001
- [43] *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease (NKF-F/DOQI)*. 2003
- [44] TONELLI M, MOYE L, SACKS FM, KIBERD B, CURHAN G. *Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency*. Ann Intern Med 2003
- [45] SNYDER S, PENDERGRAPH B. *Detection and evaluation of Chronic Kidney Disease*. American Family Physician 2005
- [46] HO L, SPRAGUE S. *Renal osteodystrophy in chronic renal failure*. Semin Nephrol 2002
- [47] WARNOCK D. *Uremic acidosis*. Kidney Int 1988

- [48] National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. 2004
- [49] LEVEY A, BOSCH J, LEWIS J, GREENE T, ROGERS N, ROTH D. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation* Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999
- [50] MANN J, GERSTEIN H, POGUE J, BOSCH J, YUSUF S. *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial*. *Ann. Intern. Med* 2001
- [51] MCCULLOUGH PA. *Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes?* *J. Am. Coll. Cardiol* 2003
- [52] LOCATELLI F, BOMMER J e col. *Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment*. 2001
- [53] MACDOUGALL I, *Anaemia of Chronic Renal Failure*, *Medicine* 2007
- [54] HUTCHINSON F, JONES W. *A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease*. *Am J Kidney Dis*. 1997
- [55] MIRANDA S; MACEDO R e col. *Cardio-renal syndrome: pathophysiology and treatment*. 2009
- [56] SKORECKI K, GREEN J, BRENNER B. *Insuficiência renal crônica*. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. *Harrison medicina interna*. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006
- [57] MACDOUGALL I. *Role of uremic Toxins in exacerbating anaemia in renal failure*. *Kidney Int*. 2001

- [58] MILLER C, JONES R, PIANTADOSI S, ABELOFF M, SPIVAK J. *Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer.* N Engl J Med. 1990
- [59] JÚNIOR J, CANZIANI M, BARRETTI P. *Anemia na insuficiência renal crônica: novas tendências.* J Bras Nefrol 1999
- [60] ZOCCALI C. *Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention.* Nephrol Dial Transplant. 2002
- [61] HARNETT J, FOLEY R, KENT G, BARRE P, MURRAY D, PARFREY P. *Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors.* Kidney Int 1995
- [62] SILVERBERG D, WEXLER D, BLUM M, WOLLMAN Y, IAINA A. *The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist?* Nephrol Dial Transplant 2003
- [63] PARMAR M. *Chronic Renal Disease.* B M J 2002
- [64] BELL T E HENRICH W. *Kidney-Heart Interaction: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment.* 2006
- [65] SCHIFFRIN E, LIPMAN M E MANN J, *Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System,* Circulation 2007
- [66] HAKIM R, HELD P, STANNARD D e col. *Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients.* Kidney Int 1996
- [67] WEXLER D, SILVERBERG D, BLUM M e col. *Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure.* 2005
- [68] IVERSON P, WOLDBAEK P, TONNESSEN T, CHRISTENSEN G. *Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure.* Am J Physiol 2002



- [69] BOLGER A, DOEHNER W, SHARMA R, COATE J, ANKER S. *Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine production and prognostic importance*. Circulation 2002
- [70] MACDOUGALL I. *The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to erythropoietin*. Nephrol Dial Transplant 1999
- [71] VAZIRI ND. *Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome*. Am J Kidney Dis 2001
- [72] TSAKIRIS D. *Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin*. Nephron. 2000
- [73] ECKARDT K. *Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy*. Nephrol Dial Transplant. 1999
- [74] ROSENTHAL D, BRAUNWALD E. *Hematological-oncological disorders and heart disease*. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
- [75] VARAT M, ADOLPH R, FOWLER N. *CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ANEMIA*. Am Heart J. 1972
- [76] ANAND I, CHANDRASHEKHAR Y, WANDER G, CHAWLA L. *Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia*. J Am Coll Cardiol. 1995
- [77] METIVIER F, MARCHAIS SJ, GUERIN AP, PANNIER B, LONDON G. *Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels*. Nephrol Dial Transplant. 2000

- [78] LONDON G, PARFREY P. *Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis*. Adv Ren Replace Ther. 1997
- [79] LONDON G, GUERIN A, MARCHAIS S, PANNIER B, SAFAR M, DAY M, e col. *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease*. Kidney Int. 1996
- [80] METIVIER F, MARCHAIS S e col, *Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels*, 2000
- [81] SILVA R, BARBOSA P, KIMURA O, SOBRINHO C, SOUSA NETO J, e col. *Prevalence of anemia and its association with cardio-renal syndrome*. Int J Cardiol. 2007
- [82] MURPHY S, BARRETT B, KENT G, e col. *Anemia and mortality in peritoneal dialysis patients*. J Am Soc Nephrol. 2000
- [83] LONDON G, MARCHAIS S, GUERIN A, FABIANI F, METIVIER F. *Cardiovascular function in hemodialysis patients*. Adv Nephrol Necker Hosp. 1991
- [84] LOCATELLI F, ALJAMA P, BARANY P e col. *European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure*. Section II. Targets fro anaemia treatment. Nephrol Dial Transplant 2004
- [85] ESCHBACH J. *Erythropoietin: The promise and the facts*. Kidney Int 1994
- [86] CAZZOLA M, MERCURIALI F, BRUGNARA C. *Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia*. Blood 1997
- [87] COLLINS A, MA J, XIA A, EBBEN J. *Trends in anemia treatment with erythropoietin usage and patients outcomes*. Am J Kidney Dis 1998

- [188] EGGENA P, WILLSEY P, JAMGOTCHIAN N, e col. *Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and renin-angiotensin systems.* Am J Physiol 1991
- [189] HEIDENREICH S, RAHN K H, ZIDEK W. *Vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels.* Kidney Int 1991
- [190] KLINKMANN H, WIECZOREK L, SCIGALLA P. *Adverse events of subcutaneous recombinant human erythropoietin therapy: results of a controlled multicenter European study.* Int J Artif Organs 1993
- [191] FISHBANE, S. *Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin in dialysis patients.* Dial Transplant 2000
- [192] RUIFROK W; BOER R; WESTENBRINK B e col. *Erythropoietin in cardiac disease: New features of an old drug.* European Journal of Pharmacology. Volume 585, Issues 2-3, 13 May 2008
- [193] DRÜEKE T. *Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin.* Nephrol Dial Transplant 2001
- [194] YOUNG E. *Dialysis dose, membrane type, and anemia control.* Am J Kidney Dis 1998
- [195] BÁRÁNY P. *Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance.* Nephrol Dial Transplant 2001
- [196] GRÜTZMACHER P, EHMER B, MESSINGER D, KULBE K, SCIGALLA P. *Effect of aluminium overload on the bone marrow response to recombinant human erythropoietin.* Contrib Nephrol 1989

- [197] VAN DER PUTTEN K, BRAAM B, JIE KE, GAILLARD CAJM. *Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure*. Nature clinical Practice. Nephrology 2008
- [198] STENVINKEL P. *The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant 2001
- [199] STENVINKEL P. *Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologists?*. Nephrol Dial Transplant 2003
- [100] MACDOUGALL I, Copper A. *Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines*. Nephrol Dial Transplant 2002
- [101] TANIGUCHI S, DAI C-H, PRICE JO, KRANTZ SB. *Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells*. Blood 1997
- [102] JELKMANN W. *Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production*. J Interferon Cytokine Res 1998
- [103] CONSTANTINESCU S, KEREN T, SOCOLOVSKY M, NAM H, HENIS YI, LODISH HF. *Ligand-independent oligomerization of cell-surface erythropoietin receptor is mediated by the transmembrane domain*. Proc Natl Acad Sci USA 2001
- [104] PARASKEVI T, GEORGE T. *Is Recombinant-human Erythropoietin Resistance another predictor of Cardiovascular Disease in end-stage Renal Failure Patients?*. 3º Congresso Internacional de Nefrologia pela Internet, 2003

- [105] SMRZOVA, J; BALLA, J; BÁRÁNY, P. *Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents – what do we know and what needs to be clarified?* Nephrology Dialysis Transplantation. 2005
- [106] CASADEVALL N, NATAF J, VIRON B, e col. *Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin.* N Engl J Med 2002
- [107] FAN Q, LEUTHER K, HOLMES C, et col. *Preclinical evaluation of hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia.* Exp Hematol 2006
- [108] STEAD R, LAMBERT J, WESSELS D, e col. *Evaluation of the safety and pharmacodynamics of hematide, a novel erythropoietic agent, in a phase I, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy volunteers.* Blood 2006
- [109] KOCHENDOERFER G, CHEN S, MAO F, e col. *Design and chemical synthesis of a homogeneous polymer-modified erythropoiesis protein.* Science 2003
- [110] SYTKOWSKI A, LUNN E, DAVIS K, FELDMAN L, SIEKMAN S. *Human erythropoietin dimers with markedly enhanced in vivo activity.* Proc Natl Acad Sci USA 1998
- [111] MACDOUGALL I, ECKARDT K. *Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia.* Lancet 2006
- [112] ANG S, CHEN H, GORDEUK V, e col. *Endemic polycythemia in Russia: mutation in the VHL gene.* Blood Cells. Mol Dis 2002
- [113] BINLEY K, ASKHAM Z, IQBALL S, e col. *Long-term reversal of chronic anemia using a hypoxia-regulated erythropoietin gene therapy.* Blood 2002