

# CORRECÇÃO DA ANEMIA DOS DOENTES INSUFICIENTES RENAI CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE COM ERITROPOIETINA RECOMBINANTE HUMANA: Experiência de 12 Meses

F. TEIXEIRA DE SOUSA, M. MARTINS PRATA, J. VIEIRA BARBAS, J. PINTO DOS SANTOS

Departamento de Nefrologia do Hospital de Santa Maria. Centro de Hemodiálise do Lumiar. Lisboa.

## RESUMO

Num grupo de 17 doentes renais crónicos (9 homens e 8 mulheres) em hemodiálise (HD) 3 vezes por semana (M:  $43.1 \pm 29.6$  meses, 14-126 meses), administrou-se eritropoietina (rHuEpo) para correcção da anemia durante 12 meses, tendo-se analisado os seus efeitos clínicos. A administração da rHuEpo foi feita em duas fases: 1) Fase de correcção: primeiros três meses, com uma dose inicial de 50 U/Kg após sessão de HD durante o primeiro mês, com aumentos de 25 U/Kg cada mês até os valores da hemoglobina (Hb) e do hematócrito (Hct) atingirem os 10-12 g/dl e os 30-35 vol%, e 2) Fase de manutenção: restantes nove meses, a dose de rHuEpo foi individualizada para cada doente com o objectivo de manter estáveis os valores hematológicos. Foram realizadas análises clínicas antes do início do tratamento e, depois, mensalmente. O valor da Hb aumentou significativamente à 4.<sup>a</sup> semana e no fim da fase de correcção só 4 doentes não apresentavam resposta adequada a rHuEpo. Estes mesmos doentes tinham valores séricos de ferritina inferiores a 100 ng/ml ( $57.2 \pm 27.5$  ng/ml). Durante a fase de manutenção houve uma diminuição progressiva da dose de rHuEpo necessária para manter estáveis os valores hematológicos (150 a 200 U/Kg/semana). Os níveis séricos da ferritina diminuíram em 51% do valor inicial ao 3.<sup>o</sup> mês de tratamento (10.5 ng/ml/semana); durante a fase de manutenção e com terapêutica oral de ferro os valores da ferritina aumentaram, nunca atingindo os valores iniciais. O número de plaquetas diminuiu ao 6.<sup>o</sup> mês em relação ao valor inicial ( $288.8 \pm 43.9$  vs  $218.8 \pm 59.9$ ;  $p < 0.0005$ ). Não se registaram alterações significativas dos valores séricos da ureia, fósforo e do potássio ao longo do tratamento pelo que não houve necessidade de proceder a alterações da estratégia de diálise. Assistiu-se a uma melhoria subjectiva global da qualidade de vida dos doentes. Em 23.5% dos doentes (4/17) verificou-se uma elevação da pressão arterial: dois eram inicialmente normotensos e os outros dois eram hipertensos controlados. No momento do aparecimento da hipertensão arterial o valor médio da Hb e do Hct era  $12.1 \pm 1.7$  g/dl e  $36.6 \pm 5.5$  vol%. Em todos os casos a hipertensão foi facilmente controlada. Registou-se uma marcada redução da necessidade de transfusões durante o tratamento com rHuEpo em relação ao ano precedente do início da terapêutica (3, todas na fase de correcção, para 30). A melhoria da qualidade de vida, a diminuição da necessidade de transfusões e a ausência de complicações graves demonstram a eficácia e a segurança do tratamento da anemia da insuficiência renal crónica com a rHuEpo. Serão necessários estudos mais prolongados para avaliar as possíveis complicações tardias da sua utilização principalmente ao nível do sistema cardiovascular e de medula óssea.

## SUMMARY

### Treatment of anaemia in haemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. Experience of 1 year

In this study we analyse the effects of the administration of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) during 12 months to correct the anaemia in a group of 17 patients (9 men and 8 women; mean age  $52.7 \pm 13.7$ ; range 23 to 68 years) with end-stage renal disease (ESRD) on chronic haemodialysis (HD) for a range of 14 to 126 months (mean  $43.1 \pm 29.6$ ). In the correction period the rHuEpo was started at 50 U/Kg i.v. 3 times a week, immediately after each HD. This dose was maintained during 4 weeks and then increased in 25 U/Kg steps until haemoglobin (Hb) levels of 12 g/dl or a maximum dose of 100 U/Kg were reached. During the long-term maintenance period the individual rHuEpo dose was adjusted to keep the Hb constant at the target level of 10-12 g/dl. Baseline blood tests were done before the beginning of the treatment and every months afterwards. The levels of Hb increased significantly in week 4 and at the end of the first 3 months only 4 patients had no answer to rHuEpo. These patients had baseline serum ferritin levels below 100 ng/ml and responded well when this deficiency was corrected with oral iron. When levels of 30-35 vol% haematocrit (Hct) were reached the dose of rHuEpo could be reduced (150 to 200 U/Kg/week). The serum ferritin levels decreased 51% from a mean baseline level of  $247.8 \pm 196$  to  $121.1 \pm 154.9$  ng/ml with the onset of the maintenance phase ( $p < 0.05$ ). During this phase the administration of supplemental oral iron produces an increase in serum ferritin but never reaching the baseline levels. Platelet counts showed a significant decrease by the 6th month when compared with the baseline count ( $288.8 \pm 43.9$  vs  $218.8 \pm 59.9$ ;  $p < 0.0005$ ). Predialysis serum urea, creatinine, potassium and phosphate concentrations showed no significant variations. Therefore there was no need to adjust the strategy of dialysis. In 23.5% of the patients (4/17) there was an increase in blood pressure when Hct was rising towards the target level. Two patients were previously normotensive and the other two had well controlled hypertension. All blood pressure elevations were easily controlled with antihypertensive drugs. All patients referred an improved well being after correction of the anaemia. No transfusions were required during the period of maintenance. The improvement of the quality

of life, the cessation of transfusions and the absence of serious clinical adverse effects proved the efficacy and safety of the correction of the anaemia of ESRD-HD patients with rHuEpo. Further and more prolonged studies are indeed necessary in order to evaluate the late complications, particularly of the cardiovascular system and of the bone marrow.

## INTRODUÇÃO

A anemia é uma das principais complicações clínicas nos doentes insuficientes renais crônicos (IRC) em hemodiálise. O principal mecanismo da anemia é a deficiente produção de eritropoietina ao nível dos rins<sup>1,2</sup>. Outros factores também podem contribuir e agravar a anemia hipoproliferativa destes doentes como a hemólise<sup>3</sup>, a deficiência de ferro<sup>4</sup>, o hiperesplenismo<sup>5</sup>, a intoxicação pelo alumínio<sup>6</sup> e a acumulação de toxinas inibidoras da eritropoiese<sup>7-9</sup>.

A produção em grandes quantidades de eritropoietina (rHuEpo) pela técnica de recombinação genética do DNA veio permitir tratar a anemia do doente IRC<sup>10-13</sup>. Os trabalhos de Winearls<sup>14</sup> e de Eschbach<sup>15</sup> demonstraram a eficácia da rHuEpo na correcção da anemia dos doentes em hemodiálise crónica. Porém, a maior parte dos trabalhos referem-se a curtos períodos de utilização da eritropoietina pelo que não existe ainda uma grande experiência quanto às doses, à eficácia e às complicações clínicas do seu uso a longo prazo (1 ano ou mais)<sup>16-20</sup>.

Neste trabalho apresentamos a nossa experiência no tratamento da anemia com rHuEpo em 17 doentes em hemodiálise crónica durante o período de 1 ano.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População Estudada

O estudo foi realizado em 17 doentes renais crônicos (9 homens e 8 mulheres) em hemodiálise regular, entre 14 e 126 meses, (média:  $43.1 \pm 29.0$ ) realizando 3 sessões de 4 horas por semana. Os doentes, cujas etiologias se encontram no Quadro 1, tinham idades compreendidas entre os 23 e os 68 anos (média  $52.7 \pm 13.7$ ) e apresentavam todos uma anemia com níveis de hemoglobina (Hb) inferiores ou iguais a 8 g/dl. Nenhum doente tinha doença sistémica em actividade, perdas de sangue significativas, hemólise ou intoxicação pelo alumínio. Todos os doentes tinham a pressão arterial controlada ao iniciar o tratamento com a rHuEpo: 10 (59%) eram normotensos e 7 (41%) hipertensos controlados com terapêutica antihipertensiva. Considerou-se existir um efeito hipertensivo determinado pelo tratamento nos casos em que houve necessidade de iniciar terapêutica antihipertensiva ou de aumentar a terapêutica já anteriormente instituída. A pressão arterial foi registada no início, durante e no final de cada sessão de hemodiálise e 2 a 3 minutos após a administração e.v. da rHuEpo.

### Regime de Administração da rHuEpo

A administração da rHuEpo, realizada por via endovenosa após cada uma das três sessões semanais de hemodiálise, foi dividida em duas fases distintas do estudo:

1 — Fase de correcção: constituída pelos primeiros três meses, em que a dose inicial de rHuEpo foi de 50 U/Kg de peso três vezes semana durante o 1.º mês, aumentada depois em 25 U/Kg cada mês (75 U/Kg no 2.º mês e 100 U/Kg no 3.º mês), até a Hb e o hematócrito (Hct) atingirem os valores de 10-12 g/dl e de 30-35 vol%, respectivamente.

QUADRO 1 — Etiologia da insuficiência renal

Glomerulonefrite crónica	4
Tuberculose renal	4
Nefroangiosclerose	3
Refluxo vésico-ureteral	2
Nefropatia de analgésicos	1
Desconhecida	3

2 — Fase de manutenção: constituída pelos restantes 9 meses de tratamento, em que a dose de rHuEpo foi individualizada e optimizada para cada doente, com reduções ou aumentos de 25 U/Kg ou paragem transitória da rHuEpo, com o objectivo de manter o valor da Hb e do Hct estabilizados entre os 10-12 g/dl e os 30-35 vol%.

### Estudo Laboratorial

Antes do início do tratamento e, depois, mensalmente até ao 12.º mês, fizeram-se a todos os doentes colheitas de sangue para determinação dos seguintes parâmetros: hemograma com plaquetas, ureia, creatinina, ionograma, cálcio, fósforo, albumina, bilirrubina total, transaminases, fosfatase alcalina. A determinação sérica do ferro, transferrina e ferritina foi feita no início do estudo, ao 3.º, 6.º e 12.º meses. O doseamento da paratormona (segmento c-terminal) foi realizado no início, ao 6.º e 12.º meses.

### Método Estatístico

Utilizou-se o teste T emparelhado e a análise simples de variância na comparação dos resultados hematológicos e bioquímicos ao longo do tempo, considerando-se significativo um p inferior a 0.05.

## RESULTADOS

### Fase de Correcção

A administração da rHuEpo originou uma subida progressiva dos valores da Hb os quais à 4.ª semana apresentavam já uma diferença significativa em relação aos valores iniciais (Fig. 1). No final da fase de correcção todos os doentes tinham a anemia parcialmente corrigida, dentro dos objectivos inicialmente propostos, excepto quatro: três (17.6%) com uma resposta deficiente ( $Hb > 1.2 < 2$  g/dl) e um sem evidência de qualquer resposta à terapêutica. Todos estes doentes tinham os níveis séricos basais de ferritina inferiores a 100 ng/ml ( $59.2 \pm 27.5$  ng/ml).

### Fase de Manutenção

Para manter os valores da Hb e do Hct dentro dos limites propostos, as doses da rHuEpo foram individualizadas para cada doente registando-se uma diminuição progressiva da dose a partir do 3.º mês, com necessidade de parar transitóriamente a sua administração em alguns doentes (Fig. 2). Foi no 7.º mês de terapêutica (4.º mês da fase de manutenção)

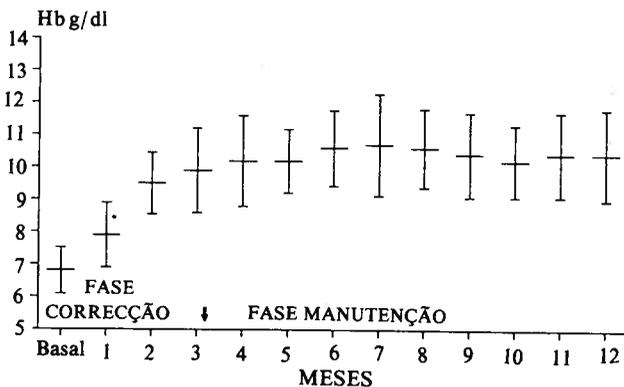


Fig. 1 — Evolução dos valores da hemoglobina durante o tratamento com rHuEpo (\* $p < 0.0005$ ).

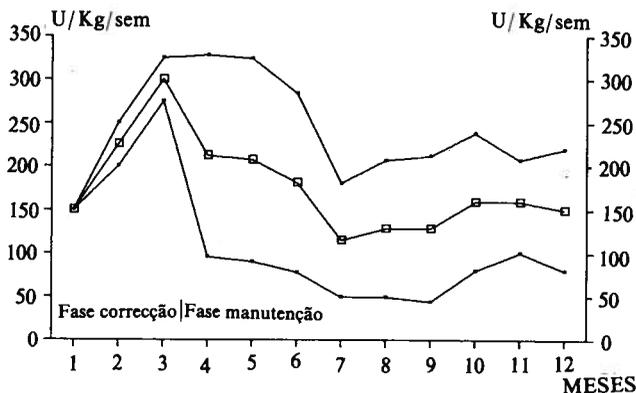


Fig. 2 — Evolução da variação da dose de rHuEpo ao longo do tratamento (Média  $\pm$  DP).

que se registou o valor mais baixo da dose média semanal administrada ( $114.7 \pm 121.8$  U/Kg/semana) e o maior número de doentes em que se parou temporariamente a administração da rHuEpo (Fig. 2). No fim dos 12 meses a dose média semanal da rHuEpo administrada era de  $150 \pm 70.1$  U/Kg/semana, correspondendo a  $50$  U/Kg  $3 \times$  semana em 12 doentes,  $75$  U/Kg  $3 \times$  semana em 2 doentes e  $100$  U/Kg  $3 \times$  semana em apenas 1 doente. Após a paragem transitória da rHuEpo observou-se uma diminuição semanal na concentração da Hb de aproximadamente  $0.4$  g/dl.

O doente no qual não se obteve resposta à terapêutica durante a fase de correção apresentava uma deficiência das reservas de ferro (ferritina sérica basal de  $18$  ng/ml) e não se encontrava a fazer qualquer terapêutica suplementar de ferro. Após instituição desta terapêutica assistiu-se, de imediato, a uma resposta adequada à rHuEpo (Fig. 3).

Os níveis séricos da ferritina diminuíram significativamente, e no fim da fase de correção eram  $51.1\%$  mais baixos que o valor basal, correspondendo a uma diminuição média de  $10.5$  ng/ml/semana (Fig. 4). Esta redução foi principalmente marcada ( $87.7\%$ ) nos 4 doentes que responderam deficientemente à rHuEpo. Posteriormente, durante a fase de manutenção, com suplementação oral de ferro, a média dos níveis séricos da ferritina aumentaram progressivamente nunca atingindo, porém, os valores iniciais (Fig. 4).

O número de plaquetas diminuiu, embora sem sair dos limites normais, atingindo uma diferença significativa apenas ao 6.º mês ( $288.8 \pm 43.9$  vs  $218.8 \pm 59.9$ ;  $p < 0.0005$ ). O número de leucócitos não sofreu variações.

Não se registaram alterações significativas nos valores séricos da ureia, do fósforo e do potássio ao longo dos 12 meses do estudo (Quadro 2). Os níveis séricos da parator-

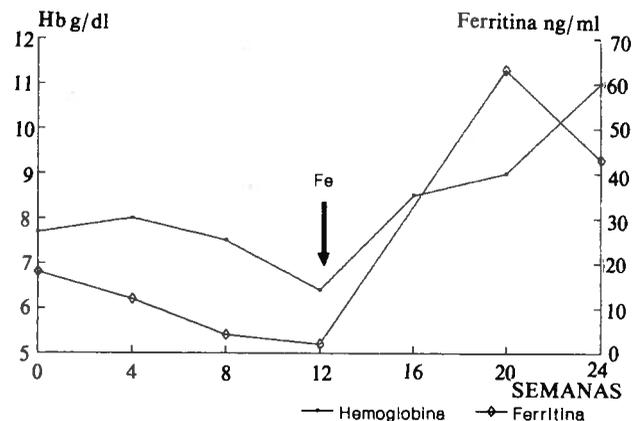


Fig. 3 — Inadequada resposta à rHuEpo por deficiência absoluta de ferro; resposta após introdução de ferro oral.

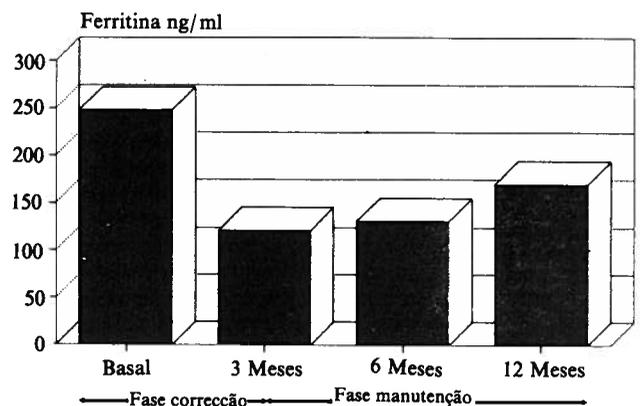


Fig. 4 — Variação dos valores séricos da ferritina ao longo do tratamento com rHuEpo.

mona não variaram significativamente assim como os restantes parâmetros bioquímicos estudados.

Durante o período de tratamento com a rHuEpo verificou-se uma elevação da pressão arterial em  $23.5\%$  dos doentes ( $4/17$ ): dois eram inicialmente normotensos ( $2/10$ ,  $25\%$ ) enquanto os outros dois eram hipertensos controlados ( $2/7$ ,  $28.5\%$ ). Os episódios de HTA instalaram-se entre os 4.º e 7.º meses de tratamento. O valor médio da Hb e do Hct nos 4 doentes no momento que desenvolveram HTA eram de  $12.1 \pm 1.7$  g/dl e  $36.6 \pm 5.5$  vol%. Em todos os casos a HTA foi facilmente controlada.

Não se registaram fenómenos de coagulação no sistema extracorporeal de diálise e de trombose parcial ou completa dos acessos vasculares dos doentes. Também não se verificaram reacções do tipo alérgico, locais ou sistémicas.

Verificou-se uma considerável redução da necessidade de transfusões durante a terapêutica com a rHuEpo. Nos 17 doentes estudados o número de transfusões realizadas no ano precedente ao início da rHuEpo foi de  $30$  ( $1.76$  por doente ano); durante o período de tratamento apenas foi necessário administrar  $3$  transfusões, todas na fase inicial de correção.

Se bem que avaliada apenas do ponto de vista subjectivo verificou-se uma nítida melhoria da qualidade de vida dos doentes traduzida na sensação de bem estar, na maior capacidade de concentração, no aumento de apetite e na actividade física, já observada a partir da segunda metade da fase de correção, mantendo-se por toda a fase de manutenção até ao final dos 12 meses de tratamento.

QUADRO 2 — Variação dos valores bioquímicos ao longo do tratamento com rHuEpo

	Basal	3.º Mês	6.º Mês	9.º Mês	12.º Mês
Ureia mg/dl	185.1 ± 36.3	196.1 ± 39.4	162.5 ± 42.5	176.3 ± 45.6	179.2 ± 36.8
Potássio mEq/L	5.6 ± 0.5	5.6 ± 0.7	5.6 ± 1.0	4.7 ± 0.4	4.9 ± 0.6
Fósforo mg/dl	4.7 ± 1.2	5.4 ± 1.4	4.7 ± 1.3	5.0 ± 2.0	5.5 ± 2.1

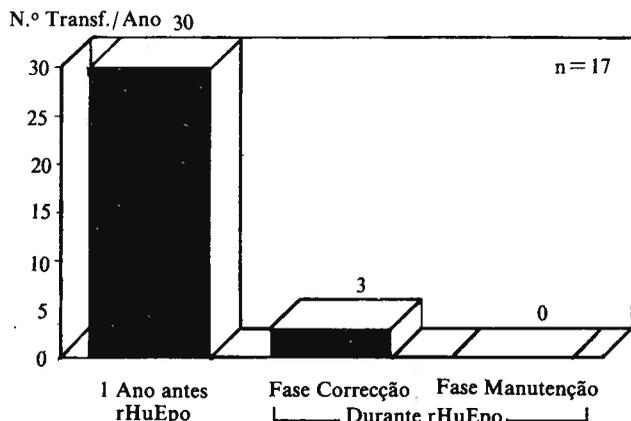


Fig. 5 — Número de transfusões realizadas antes e durante o tratamento com rHuEpo.

## DISCUSSÃO

A administração de rHuEpo levou à correção da anemia na maioria dos doentes, verificando-se um aumento da Hb > 2 dl a partir da 8.ª semana (Fig. 1), tal como tem sido observado por outros autores<sup>14-20,31</sup>. Este facto confirma que a anemia da IRC tem como principal causa uma deficiente produção renal de eritropoietina e que os efeitos da hemólise e da existência de substâncias tóxicas inibidoras da eritropoiese, embora presentes, podem ser compensados pela correção daquela deficiência com a administração da rHuEpo.

A dose necessária para corrigir a anemia varia de doente para doente podendo ser influenciada por alguns factores que diminuem a eficácia da sua acção como a deficiência relativa de ferro<sup>21</sup>, o hiperparatiroidismo<sup>22</sup>, os processos inflamatórios e infecciosos, e possivelmente a intoxicação pelo alumínio<sup>23,24</sup>.

Durante a fase de correção da anemia, a rHuEpo deverá ser administrada em doses iniciais baixas, com aumento progressivo, de modo que esse período de correção nunca seja inferior a 12 semanas<sup>20,31,32</sup>. Consegue-se assim minimizar os efeitos secundários da correção da anemia, principalmente a HTA, permitindo-se uma mais adequada regulação dos mecanismos hemodinâmicos à nova situação hematológica<sup>26</sup>.

Após se obter a correção é possível manter o hematócrito com doses de rHuEpo significativamente mais baixas que as inicialmente administradas. A dose de manutenção necessária passa a ser relativamente estável a partir do 7.º mês de tratamento (Fig. 2). Nos nossos doentes, uma vez ajustada a dose, só houve necessidade de a modificar em 2 casos. A dose semanal de rHuEpo administrada pode ser ajustada quer pela alteração da dose por sessão quer pelo número de administrações por semana. Porém, verificámos que, para uma mesma dose semanal de rHuEpo, a administração uma vez por semana era menos eficaz que a administração fracionada feita 2 ou 3 vezes por semana (M. Prata e col., dados não publicados). Estes dados estão de acordo com os estudos farmacocinéticos da rHuEpo que revelam uma semivida de  $6.2 \pm 1.8$  horas após a administração intravenosa<sup>28</sup>. Por esta razão, alguns autores defendem como alternativa a

administração da rHuEpo por via subcutânea, facto que permitiria para obter o mesmo efeito terapêutico reduzir a dose de manutenção em cerca de metade<sup>29,30</sup>. Coloca-se assim a dúvida se, para estimular eficazmente a eritropoiese, seriam necessárias as altas concentrações séricas de rHuEpo que se observam após a sua administração intravenosa ou se bastariam concentrações séricas mais baixas, mas constantes, semelhantes às que se obtêm após a administração subcutânea.

É constante a redução dos níveis séricos do ferro e da ferritina durante a terapêutica com rHuEpo<sup>21,31</sup> pelo que é essencial a sua monitorização regular a fim de evitar a deficiência absoluta de ferro e a consequente diminuição da resposta à rHuEpo. Foi demonstrado que o teor de depósito de ferro disponível é um dos factores mais importantes para uma adequada resposta à administração de rHuEpo na correção da anemia dos doentes em hemodiálise<sup>21</sup>. Todos os nossos doentes que não responderam adequadamente à rHuEpo apresentavam deficiência absoluta de ferro (ferritina < 100 ng/ml). Num estudo por nós realizado verificámos que os doentes que faziam suplementação oral de ferro tinham uma resposta superior à rHuEpo em relação aos que a não faziam, independentemente dos níveis séricos da ferritina<sup>31</sup>. Pensamos que todos os doentes que tenham o valor da ferritina igual ou inferior a 100 ng/ml, em qualquer fase da terapêutica com rHuEpo, devem fazer suplemento oral de ferro (100 a 200 mg/dia) para evitar uma inadequada resposta à rHuEpo.

A eficácia da diálise não se alterou ao longo dos 12 meses de tratamento apesar do aumento considerável da massa eritrocitária. Não se registou qualquer situação de hipercalemia nem houve necessidade de alterar o regime de diálise<sup>20,32,33</sup>. Estes dados estão de acordo com os de autores que não têm encontrado qualquer relação entre a correção da anemia com rHuEpo e a perda da eficácia da diálise avaliada pela determinação do KT/V<sup>34,35</sup>. Apesar disso, como teoricamente a correção da anemia com a rHuEpo poderá diminuir a eficácia de diálise, quer reduzindo o fluxo plasmático quer favorecendo a coagulação no dialisador, pensamos ser importante vigiar regularmente os níveis séricos pré-dialise da ureia, da creatinina e do potássio.

Foi registada uma prevalência de 25 a 32% de HTA associada à terapêutica com rHuEpo nos doentes em hemodiálise nos estudos multicêntricos Europeu<sup>20</sup> e Americano<sup>18</sup>. Estes valores são semelhantes aos nossos resultados<sup>25,31</sup>. Na nossa experiência os factores de risco mais importantes para o desenvolvimento da HTA durante a correção da anemia com rHuEpo são: 1) valores iniciais da Hb inferior a 6 g/dl e do Hct inferior a 20 vol%, 2) aumento semanal do Hct superior ou igual a 1.06 vol%, e 3) durante a fase de manutenção, valor da Hb superior a 12 g/dl e do Hct superior a 35 vol%<sup>25,31</sup>. Tendo em conta estes factores de risco podemos considerar que a HTA induzida pela correção da anemia com a rHuEpo não tem representado uma complicação grave e pode ser facilmente prevenida. No entanto é essencial manter uma monitorização regular da pressão arterial dos doentes tanto na fase de correção como na fase de manutenção da terapêutica com a rHuEpo. Os episódios de HTA são facilmente controlados com a redução da dose da rHuEpo, com ultrafiltração e ou medicamentos antihipertensivos.

Até ao presente momento só um doente tratado por nós desenvolveu um quadro de convulsões generalizadas, aparentemente não relacionada com um aumento dos valores da pressão arterial nem com um aumento rápido e significativo do Hct<sup>31</sup>. A existência de episódios de crises convulsivas no seu passado e a ausência da elevação da pressão arterial e do Hct sugerem que não houve uma relação directa com a rHuEpo. Por outro lado, tem havido dados contra a possível actividade epileptogénica da própria rHuEpo, porque 1) a rHuEpo não penetra no sistema nervoso central e 2) a rHuEpo não exerce qualquer efeito sobre o EEG em voluntários normais<sup>20</sup>. Os mecanismos patogénicos das convulsões cuja prevalência de calcula em cerca de 2% durante um ano de tratamento<sup>20</sup> não estão bem definidos, havendo necessidade de uma maior investigação neste campo.

Um dos aspectos mais benéficos da correcção da anemia dos doentes em hemodiálise com a rHuEpo é a enorme redução da necessidade de transfusões sanguíneas as quais, na prática, ficarão só confinadas ao início do tratamento ou nas situações de perdas agudas<sup>18,20</sup>. Este benefício terá forte impacto não só na diminuição das complicações clínicas pós-transfusoriais — sobrecarga de ferro, transmissão de doenças infecciosas e produção de anticorpos antileucocitários — como também na possibilidade de realizar transfusões autólogas num programa de cirurgia electiva a realizar nestes doentes.

Não registámos nenhuma perda de acessos vasculares por fenómenos de coagulação, complicação descrita em 15% dos casos no estudo multicêntrico Europeu<sup>20</sup>. O aumento de risco de coagulação do sistema extracorporeal descrito por alguns autores<sup>18,20,32</sup> foi raro no nosso estudo e não influenciou o programa de reutilização em curso<sup>33</sup>.

Uma subida lenta e gradual do Hct e a sua manutenção em níveis não demasiado elevados (nunca acima de 35 vol%) permitirá evitar, ou pelo menos reduzir, as complicações hipertensivas e trombóticas.

Ao longo do período de 12 meses tivemos oportunidade de confirmar a eficácia e a segurança terapêutica do uso de rHuEpo. Pensamos, no entanto, que apenas se deve procurar obter uma correcção parcial da anemia do doente em hemodiálise. Na maior parte dos doentes será suficiente uma correcção da Hb para níveis entre os 10 e 12 g/dl. Obter-se-á assim o desaparecimento da sintomatologia relacionável com a anemia e uma melhoria da qualidade de vida, com um risco diminuto de aparecimento de possíveis complicações.

De momento, podemos afirmar que a relação benefício/risco da terapêutica com a rHuEpo é fortemente positiva mas serão necessários estudos mais prolongados no tempo para avaliar as possíveis complicações tardias da sua utilização na correcção da anemia nos doentes em hemodiálise principalmente ao nível do sistema cardiovascular e da medula óssea.

## BIBLIOGRAFIA

- JACOBSON L.D., GOLDWASSER E., FRIED W., PLZAK L.F.: Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957; 179: 633-634.
- ADAMSON J.W., ESCHBACH J.W., FINCH C.A.: The kidney and erythropoiesis. *Am J Med* 1968; 44: 725-733.
- SHAW A.B.: Haemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 1967; 2: 213-215.
- LINDSAY R.M., BURTON J.A., KING P., KENNEDY A.C.: The measurement of dialyzer blood loss. *Clin Nephrol* 1973; 1: 24-28.
- BISCHEL M.D., NEIMAN R.S., BERNE T.V., BARBOUR B.H.: Hypersplenism in the uraemic haemodialysed patient. *Nephron* 1972; 9: 146-161.
- SHORT I.K., WINNEY R.J., ROBSON J.S.: Reversible microcytic, hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980; 17: 226-233.
- SUMMERFIELD G.P., BEELINGHAM A.J.: The effect of therapeutic dialysis and renal transplantation on serum inhibitors of erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol* 1984; 58: 295-304.
- RADTKE H.W., RENGE A.B., LA MARCHE, et al.: Identification of spermine as an inhibitor of erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1981; 67: 1623-1629.
- DELWICHE F., SEGAL M.G., ESCHBACH J.W., ADAMSON J.W.: Hematopoietic inhibitors in chronic renal failure: Lack of in vitro specificity. *Kidney Int* 1986; 29: 641-648.
- LIN F.K., SUGGS S., LIN C.H., et al.: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7580-7584.
- JACOBS K., SHOEMAKER C., RODERSDORF R., et al.: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-810.
- POWEL J.S., BERKNER K.L., LEBO R.V., et al.: Human level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6465-6469.
- EGRIE J.C., STRICKLAND T.W., LANE L., et al.: Characterization and biological effect of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986; 172: 213-224.
- WINEARLS C.B., OLIVER D.O., REID C., DOWNING M.R., PIPPARD M.R., COTES P.M.: Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA in the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175-1177.
- ESCHBACH J.W., EGRIE J.C., DOWNING M.R., BROWNE J.K., ADAMSON J.W.: Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-76.
- AKIZAWA T., KOSHIKAWA S., TAKAKU F., et al.: Clinical effect of recombinant human erythropoietin on anemia associated with chronic renal failure. A multi-institutional study in Japan. *Artif Kidney Dial* 1988; 11: 343-350.
- BOOMER J., ALEXIOU C., MULLER-BUHL U.: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients. Dose determination and clinical experiment. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 238-242.
- ESCHBACH J.W., ADAMSON J.W.: Correction of the anaemia of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. Results of a multicenter study. *Kidney Int* 1988; 33: 198.
- CASATI S., PASSERINI P., CAMPISE M.R., et al.: Benefits and risks of protracted treatment with recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 1987; 295: 1017-1020.
- SUNDAL E., BARIETY J., BLUMBERG A., et al.: Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year treatment in a European Multicentre Study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 979-987.
- VAN WYCK D.B., STIVELMAN J.C., RUIZ J., et al.: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis associated anemia. *Kidney Int* 1989; 35: 712.
- HAMPL H., RIEDEL E., WENDEL G., et al.: Influence of parathyroid hormone (PTH) on exogenous erythropoietin stimulated erythropoiesis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1988; 33: 224.
- ESCHBACH J.W., ADAMSON J.W.: Recombinant human erythropoietin: Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 203-209.
- DE LA SERNA J., GILSANZ F., RUILOPE L.M., PRAGA M., et al.: Improvement of anaemia of chronic haemodialysis with desferrioxamine. *Lancet* 1988; i: 1009-1011.
- MARTINS PRATA M., TEIXEIRA DE SOUSA F., BARBAS J., VINHAS J., MARQUES DA COSTA A.: Hipertensão arterial nos doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise tratados com eritropoietina. *Rev Port Cardiol* 1990; 9(2): 119-123.
- RAINE A.G.: Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988; i: 97-99.
- ESCHBACH J.W.: The anaemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.
- EGRIE J.C., ESCHBACH J.W., GUIRE T., et al.: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin administered to

- hemodialysis patients. *Kidney Int* 1988; 33: 262.
29. BOMMER J., RITZ E., WEINRICH T., et al.: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1988; i: 406.
  30. MACDOUGALL I.C., ROBERTS D.C., NEUBERT P., WILLIAMS J.D.: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1989; i: 425-427.
  31. MARTINS PRATA M., TEIXEIRA DE SOUSA F., BARBAS J.V., VINHAS J., MARQUES DA COSTA A.: Tratamento da anemia dos doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise com eritropoietina. *Acta Méd Port* 1990; 3: 149-153.
  32. CANAUD B., POLITO-BOULOUX C., GARRED L.J., MION C.: Recombinant human erythropoietin: 18 Months experience in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 2: 167-175.
  33. SANTOS J.P., PRATA M.M., BARBAS J.V., SOUSA F.T.: Erythropoietin, protein ingestion and adequacy of hemodialysis. XXVI Congr of EDTA, livro de Abst., 1989, pág. 210.
  34. CASATI S., CAMPISE R., CREPALDI M., et al.: Il trattamento protratto con eritropoietina umana non altera efficienza dialitica. *Soc Ital Nefrol*, Taormina, Giugno 1988.
  35. STIVELMAN J., VAN WYCK D., KIRLIN D., et al.: Use of recombinant erythropoietin with high flux dialysis does not worsen azotemia or shorten access survival. *Kidney Int* 1988; 33: 239.

Pedido de Separatas:  
 M. Martins Prata  
 Unidade de Nefrologia  
 Hospital de Santa Maria  
 1600 Lisboa

# Ter carro é razão para alarme

É razão, sobretudo, para ter o melhor alarme.

Porque o alarme THE MASTER GUARDIAN utiliza um sofisticado micro-computador Texas Instruments que assegura uma fiabilidade óptima e permite uma enorme diversidade de importantes funções:

*Ligação automática em caso de esquecimento; auto-diagnóstico permanente; sistema anti-sabotagem; memória; possibilidade de anulação temporária da protecção do habitáculo através do telecomando; circuito de ultrasons com cristal de quartzo; 2 telecomandos miniaturizados (tecnologia SMT); possibilidade de utilização mesmo sem telecomando;*

*aviso de utilização indevida do telecomando; etc. E ainda certificado de seguro automático e gratuito (Garantia Seguros).*

THE MASTER GUARDIAN. O mais recente e evoluído sistema de protecção do veículo. Cómodo, e fácil de utilizar. É o melhor investimento que o seu carro merece.



**Oráculo**



Comércio de Equipamentos de Electrónica, Lda.  
 R. do Figueiredo 10-A (A Belém) 1400 LISBOA — Tel.: 64 41 56



**A.J. FONSECA, LDA**

R. Barão Forrester, 801 — 4000 PORTO  
 Tel. (02) 81 89 18 - 81 46 54 — Fax (02) 82 59 16