

# A utilização de IECAs numa população em hemodiálise parece induzir um aumento das necessidades de eritropoietina

Fernando Teixeira e Costa, João Lopes, Alfredo Leite, Alexandra Guerra, Cristina Resina, Ana Vila Lobos, Aura Ramos, Francisco Remédio, Francisco Ribeiro

Clínica de Doenças Renais. Lisboa

## RESUMO

É conhecido o papel dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECAs) no agravamento da anemia em doentes com insuficiência renal crónica (IRC) não submetidos a tratamento com eritropoietina (EPO). No que concerne à possibilidade dos IECAs induzirem um aumento das necessidades de EPO nos doentes com IRC em hemodiálise (HD), os dados publicados na literatura não são consensuais, sendo inclusivamente contraditórios.

O presente estudo tem como objectivo avaliar se a utilização de IECAs leva a um aumento das necessidades de EPO para manter níveis adequados de hemoglobina.

Efectuou-se um corte transversal numa população de 70 doentes submetidos a tratamento regular de HD, há pelo menos seis meses, na nossa unidade. Estes doentes foram divididos em dois grupos. O grupo 1, em que os doentes efectuavam tratamento com IECAs (G1) e o grupo 2, em que os doentes não utilizavam esta classe farmacológica (G2). Estes grupos foram avaliados no que se refere aos seguintes parâmetros: idade, sexo, tempo em HD, dose semanal de EPO, hemoglobina, níveis séricos de ferritina, alumínio, paratormona (iPTH), albumina, valor de taxa de catabolismo proteico (nPCR), Kt/V, proteína C reactiva e

---

Recebido em: 11/03/2003

Aceite em: 08/06/2004

existência de doença renal poliquística. Estes dados foram comparados entre G1 e G2 com o recurso à utilização de testes estatísticos (Mann-Whitney, t-Student, Qui-quadrado, Fisher).

Verificou-se uma uniformidade entre os diferentes parâmetros analisados, sem variabilidade com significado estatístico, com exceção ao facto do G1 necessitar de dose semanal de EPO superior ao G2 para obter idênticos valores de hemoglobina ( $p = 0.005$ ) – no G1 a dose média de EPO foi de 97 U/Kg/sem para obter uma Hb média de 12 g/dl, enquanto que no G2 para obter uma Hb média de 12.5 g/dl, foi necessária a dose média de EPO de 73 U/Kg/sem.

Face aos resultados obtidos, conclui-se que a utilização de IECAs resulta num aumento das necessidades de EPO em doentes com IRC submetidos a regime regular de HD.

**Palavras chave:** IECAs; anemia; eritropoietina; hemodiálise.

## SUMMARY

### The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in haemodialysis patients leads to higher needs in erythropoietin

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have been observed to exacerbate anemia in patients with chronic renal failure. Despite these findings, the hypothesis that these drugs might increase the erythropoietin requirements in patients undergoing haemodialysis remains controversial.

The present study was made to test the hypothesis that ACE inhibitors will lead to higher needs in erythropoietin in dialysis patients.

In the same dialysis unit we made a cross-sectional analysis in a population of 70 patients, treated for at least 6 months and receiving rHuEpo. The population was divided in two groups: G1 (those patients under ACE inhibitors) and G2 (with no ACE inhibitors). In both groups, age, sex, length of dialysis, the dosage of rHuEpo, hemoglobin, ferritin, serum aluminum, intact parathormone, serum albumin, protein catabolic rate, Kt/V, C reactive protein, presence or absence of polycystic kidney disease were analyzed. Data was expressed as means and standard deviation. Statistical analysis was performed using some tests (Mann-Whitney, t-Student, Qui-square, Fisher).

Total weekly rHuEpo dose was 97 IU/Kg in G1 and 73 IU/Kg in G2 ( $p=0.005$ ). The achieved hemoglobin in G1 was 12 g/dl and 12.5 g/dl in G2 ( $p=0.074$ ). All the other analyzed parameters were not statistically different.

In the present study the use of ACE inhibitors impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients.

**Key words:** ACE inhibitors; anaemia; erythropoietin; haemodialysis.

## INTRODUÇÃO

A utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECAs) em indivíduos voluntários saudáveis ou com hipertensão essencial<sup>1</sup> e nos doentes submetidos a transplante renal<sup>2</sup>, pode levar ao aparecimento de anemia como efeito secundário. Verificou-se também uma relação causal entre esta classe farmacológica e o agravamento da anemia em doentes com insuficiência renal crónica (IRC) não submetidos a tratamento com eritropoietina<sup>3,4</sup>. Refira-se ainda

que os IECAs têm sido utilizados com sucesso no tratamento da eritrocitose pós-transplante renal<sup>5,6</sup>. Apesar destes aspectos, no que diz respeito à possibilidade dos IECAs induzirem um aumento das necessidades de eritropoietina (EPO) nos doentes com IRC em hemodiálise, os dados publicados na literatura não são consensuais, sendo inclusivamente contraditórios<sup>7-14</sup>. Esta questão pareceu-nos relevante, uma vez que os IECAs são fármacos úteis e importantes na abordagem terapêutica, quer da hipertensão, quer da hipertrofia ventricular esquerda<sup>15</sup>.

O presente estudo tem como objectivo avaliar se a utilização de IECAs leva a um aumento das necessidades de EPO para manter níveis adequados de hemoglobina.

## DOENTES E MÉTODOS

Na Clínica de Doenças Renais efectuou-se um corte transversal numa população constituída por doentes submetidos a tratamento regular de hemodiálise, há pelo menos seis meses. Foram excluídos os doentes em que se evidenciava a presença de hemorragia aguda, neoplasia ou a realização concomitante de terapêutica imunossupressora. Assim obtivemos uma população de 70 doentes. Seguidamente estes doentes foram divididos em dois grupos distintos:

Grupo 1 (G1), em que os doentes efectuavam tratamento com IECA (Enalapril: 2.5 a 40 mg/dia; Captopril: 18.75 a 150 mg/dia; Lisinopril: 5 a 10 mg/dia).

Grupo 2 (G2), em que os doentes não eram submetidos a tratamento com esta classe farmacológica.

Todos os doentes incluídos faziam tratamento com eritropoietina-alfa (Eprex<sup>®</sup>) ministrada por via sub-cutânea, no final da sessão de

hemodiálise (de uma a três vezes por semana). Associadamente, todos os doentes estavam medicados com complexo B (Dragavit<sup>®</sup>, Becozyme<sup>®</sup>) e ácido fólico (Folicil<sup>®</sup>). Por fim, suplementos endovenosos com sacarato de ferro (Venofer<sup>®</sup>) eram fornecidos aos doentes, de acordo com as necessidades, com o objectivo de manter níveis séricos de ferritina entre 100 ng/ml e 800 ng/ml (até 3 vezes por semana).

Posteriormente, estes grupos foram avaliados no que se refere a parâmetros que assumidamente podem condicionar quer anemia, quer resistência à EPO: Idade, sexo, tempo em HD, dose semanal de EPO, hemoglobina, níveis séricos de ferritina, alumínio, paratormona (iPTH), albumina, valor de taxa de catabolismo proteico (nPCR), Kt/V, proteína C reactiva e existência de doença renal poliquística.

Os dados obtidos, expressos em média  $\pm$  desvio-padrão, foram comparados entre os dois grupos. No estudo estatístico das variáveis quantitativas normais foi utilizado o teste t-Student para comparação de duas amostras independentes. Na análise das variáveis quantitativas não normais aplicou-se o teste de Mann-Whitney e nas variáveis qualitativas usou-se o teste do Qui-quadrado ou o teste exacto de Fisher. Foi considerada uma diferença estatisticamente significativa quando  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa nas necessidades de EPO observadas nos dois grupos: a dose média no grupo 1 foi de  $97 \pm 68$  UI/kg/semana e de  $73 \pm 69$  UI/kg/semana no grupo 2 ( $p=0,005$ ).

Não se encontraram diferenças significativas entre os dois grupos quanto à idade, sexo,

Dados demográficos e analíticos dos dois grupos

VARIÁVEL ESTUDADA	GRUPO 1	GRUPO 2	ESTATÍSTICA: GRUPO 1 VS. GRUPO 2
EPO (UI/Kg/sem.)	97.29 ± 68.40	72.69 ± 69.21	P=0.005
Idade (anos)	49.63 ± 14.79	56.03 ± 13.34	n. s.
Sexo: M/F (n°)	22/13	18/17	n. s.
Hemoglobina (g/dl)	12.03 ± 1.06	12.53 ± 1.20	n. s.
Ferritina (ng/ml)	493.46 ± 205.47	419.51 ± 217.25	n. s.
Alumínio (mcg/l)	4.86 ± 3.16	5.43 ± 6.62	n. s.
iPTH (pg/ml)	296.69 ± 367.88	361.66 ± 357.55	n. s.
Albumina (g/dl)	3.93 ± 0.38	3.98 ± 0.26	n. s.
PCR (mg/dl)	0.75 ± 0.81	0.90 ± 1.44	n. s.
Tempo HD (dias)	1976.06 ± 1827.88	1944.71 ± 1912.68	n. s.
Kt/V	1.45 ± 0.28	1.42 ± 0.23	n. s.
nPCR (g/24 h)	1.27 ± 0.26	1.24 ± 0.22	n. s.
Doença renal poliquística (n°)	0	4	n. s.

tempo em HD, dose semanal de EPO, hemoglobina, níveis séricos de ferritina, de alumínio, de paratormona (iPTH), de albumina, valor de taxa de catabolismo proteico (nPCR), Kt/V, proteína C reactiva e existência de doença renal poliquística (Quadro I).

## DISCUSSÃO

Neste estudo verificou-se que a utilização de IECAs está associada a um aumento das necessidades de EPO em doentes com IRC submetidos a regime regular de hemodiálise. Para a obtenção de valores semelhantes de hemoglobina foi necessário utilizar doses de

EPO superiores ( $p=0,005$ ) no grupo de doentes medicados com IECAs (G2), em comparação com os doentes não medicados com esta classe terapêutica (G1). Os múltiplos factores reconhecidamente envolvidos na indução de resistência à EPO foram também avaliados, verificando-se uma homogeneidade dos mesmos em ambas as populações.

Consideram-se a anemia e a hipertensão como dois factores importantes para o desenvolvimento de doença cardiovascular na IRC<sup>16-18</sup>. Por outro lado, os IECAs são fármacos eficazes no tratamento da hipertensão arterial e na redução da hipertrofia ventricular esquerda<sup>15</sup>. No entanto, apesar de não haver consenso, existem dados que apontam para o

impacto negativo destes fármacos na eritropoiese, facto que poderá induzir secundariamente uma maior necessidade de EPO<sup>7-11</sup>. Não parece existir um mecanismo unificador que justifique o processo pelo qual estes fármacos induzem essa alteração hematólógica. Todavia, desde há algum tempo que se determinou a existência de uma relação entre o sistema renina-angiotensina e a produção endógena, peritubular renal, de EPO. Assim, a activação deste sistema aumenta a produção de EPO, tal como se verifica nos indivíduos com estenose da artéria renal<sup>19</sup>. Por outro lado, suportando a tese que os IECAs induzem um aumento de necessidades de EPO nos doentes com IRC em hemodiálise, vários mecanismos têm sido sugeridos. Entre estes refira-se:

- Observou-se, em estudos efectuados in vitro, que existe uma acção directa da angiotensina II na proliferação das células da série eritróide<sup>20</sup>. Este mecanismo ocorre essencialmente nas células com menor diferenciação (stem-cells ou células pluripotentes). Assim, qualquer agente que diminua os níveis de angiotensina II poderá condicionar uma redução na eritropoiese.
- Foi identificado um agente fisiológico supressor da eritropoiese, que inibe o recrutamento e consequente proliferação das células pluripotentes hematopoiéticas (stem-cells). Este péptido, identificado como AcSDKP (N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina) é degradado pela enzima de conversão da angiotensina II<sup>21</sup> e é mantido em níveis estabilizados no indivíduo saudável. Foi demonstrada a existência de níveis plasmáticos elevados deste péptido em indivíduos hipertensos tratados com IECAs<sup>22</sup>. Por outro lado, há estudos que também descrevem a existência de níveis significativamente elevados na insuficiência renal crónica<sup>23</sup>.

- Determinadas citocinas intervêm no processo hematopoético. De referir que o IGF-1 (insulin-like growth factor-1) é um estimulador da eritropoiese<sup>24</sup>. Estudos recentes demonstraram que a inibição de IGF-1 através dos IECAs justificaria o mecanismo de acção destes últimos no tratamento da eritrocitose pós-transplante renal<sup>25,26</sup>.
- A interleucina-12 (IL-12) é uma citocina estimuladora da eritropoiese que, segundo dados recentes, é inibida pelos IECAs<sup>27</sup>.

Como tal, de acordo com os dados obtidos no presente estudo e face ao suporte teórico existente, podemos referir que a utilização de IECAs numa população em hemodiálise parece induzir um aumento das necessidades de eritropoietina.

**Correspondência:**

Dr. Teixeira e Costa  
Clínica de Doenças Renais  
Avenida das Forças Armadas, 49 r/c  
1600-076 Lisboa  
Portugal  
e-mail: teixeiraecosta@iol.pt

**REFERÊNCIAS**

1. Griffing GT, Melby JC. Enalapril (MK-420) and the white cell count and haematocrit. *Lancet* 1982;1:1361
2. Vlahakos DM, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991;27:199-205
3. Shand BI, Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. Effect of enalapril on erythrocytosis in hypertensive patients with renal disease. *Blood Press* 1995;4:238-40
4. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, Aoki J, Sugito K, Nakamura S, Ikeda M, Oikawa T, Fujinami T, Kawahara H. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and anemia in patients undergoing haemodialysis. *Nephron* 1991;59:334-5

5. Conlon PJ, Farrell J, Donohoe J, Carmody M, Walshe JJ. The beneficial effect of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Transplantation* 1993; 56:217-9
6. Perazella M, McPhedran P, Kliger A, Lorber M, Levy E, Bia MJ. Enalapril treatment of post-transplant erythrocytosis: efficacy independent of circulating erythropoietin levels. *Am J Kidney Dis* 1995;26:495-500
7. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1836-41
8. Hirakata H, Onayama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1984; 26:27-32
9. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to epo treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1206-10
10. Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SMG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2107-9
11. Ertuk S, Nergizoglu G, Ates K, Duman N, Erbay B, Karatan O, Ertug AE. The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1912-16
12. Cruz DN, Perazella MA, Abu-Alfa A, Mahnensmith RL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic haemodialysis patients: any evidence of erythropoietin resistance? *Am J Kidney Dis* 1996;28:535-40
13. Abu-Alfa A, Cruz D, Perazella MA, Mahnensmith RL, Simon D, Bia MJ. ACEi do not induce recombinant human erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1076-82
14. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin. *Kidney Int* 2001;60:1910-6
15. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997;30:659-64
16. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989;64:222-4
17. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe N. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994;24:768-76
18. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal failure disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906
19. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachojannis JG. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995;43:53-9
20. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JT, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997;100:2310-4
21. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, Szelag JC, Aldigier JC, Robert CL, Praloran V. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with CRF. Relationship with epo requirements. *Am J Kidney Dis* 2001;38:510-7
22. Azizi M, Ezan E, Nicolet L, Grognet JM, Ménard J. High plasma level of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: a new marker of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1997;30:1015-9
23. Le Meur Y, Aldigier JC, Praloran V. Is AcSDKP level a reliable marker of chronic angiotensin II – converting enzyme inhibition in hypertensive patients? *Hypertension* 1998;31:1201 (letter)
24. Macdougall IC. ACE inhibitors and erythropoietin responsiveness. *Am J Kidney Dis* 2001;38:649-51
25. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, Schena A, Stallone G, Giorgino F, Schena FP. Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors erythropoiesis in kidney transplant recipients. Role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1997;64:913-8
26. Glicklich D, Burris L, Urban A, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Devarajan P, Croizat H. Angiotensin-converting enzyme inhibition induces apoptosis in erythroid precursors and affects insulin-like growth factor-1 in posttransplantation erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1958-64
27. Constantinescu CS, Goodman DB, Ventura ES. Captopril and lisinopril suppress production of IL-12 by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Lett* 1998;62:25-31