

**MARILDA MAZZALI**

***Propostas para o Tratamento da Policitemia  
Pós-Transplante Renal: Antagonista dos Receptores  
de Adenosina e Inibidor da Enzima Conversora  
da Angiotensina.***

*Campinas  
1996*

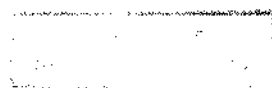
**MARILDA MAZZALI**

***Propostas para o Tratamento da Policitemia  
Pós-Transplante Renal: Antagonista dos Receptores  
de Adenosina e Inibidor da Enzima Conversora  
da Angiotensina***

*Tese apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do título de Doutor  
em Clínica Médica.*

***Orientador: Prof. Dr. Gentil Alves Filho***

***Campinas  
1996***



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	M459p
V.	101
T.	28875
P.	66196
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	288,11,00
DATA	30/10/96
N.º CPD	

CM-00093803-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Mazzali, Marilda

M459p Proposta para o tratamento da policitemia pós-transplante renal: antagonista dos receptores de adenosina e inibidor de enzima conversora da angiotensina / Marilda Mazzali. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador: Gentil Alves Filho

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante. 2. Rim. 3. Policitemia. I. Gentil Alves Filho. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.


# Banca examinadora da tese de Doutorado

**Orientador:** Gentil Alves Filho

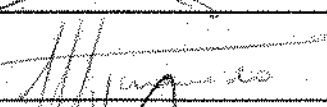
**Co-orientador:**

## **Membros:**

1. Prof. Dr. Gentil Alves Filho - 

2. Prof. Dr. Enil Soares - 

3. Prof. Dr. Alvaro Pinheiro e Silva Filho - 

4. Prof. Dr. José Francisco Figueiredo - 

5. Prof. Dr. Fernando Figueiredo Costa - 

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Data:** 20/07/96

*À minha mãe, Ivete, pelo exemplo de vida.*

*Ao meu irmão, Hildo, pela amizade e incentivo*

*Ao Professor Gentil Alves Filho, meu orientador,  
pelo apoio, amizade e confiança.*

## *Agradecimentos*

---

A todos, que direta ou indiretamente, tornaram possível a conclusão desta etapa, pelo apoio, confiança, e, principalmente, pela paciência. Meus sinceros agradecimentos.

- Ao Dr. Eurico Camargo Neto, responsável pelo Laboratório Nobel RIE, Porto Alegre, R.S., pela dedicação, amizade e paciência durante as dosagens de eritropoetina
- À Dra. Maria Almerinda V.F.Ribeiro Alves, da Disciplina de Nefrologia, pela paciência e pelo auxílio na avaliação dos resultados.
- Ao Prof. Dr. Eduardo Homsy e ao Prof. Dr. José Francisco Figueiredo, da Disciplina de Nefrologia, pelo apoio, confiança, críticas e sugestões.
- Ao Dr. Valder R. Arruda, do Hemocentro-UNICAMP, pela amizade, paciência e pelas valiosas sugestões na avaliação hematológica.
- Aos médicos residentes e contratados da Disciplina de Nefrologia, em especial à Dra. Eliana Pires de O.Dias, pela amizade, interesse e participação em todas as etapas deste estudo, tornando possível a sua realização.
- À Enfermeira Elisabeth Santos Costa e ao biólogo Paulo Roberto M. Lima, pela coleta e processamento das amostras de sangue.
- À Sra. Tereza S. I. Sales, do Laboratório da Disciplina de Hematologia, pelo auxílio na realização das dosagens de ferritina.
- Ao Dr. Antonio E.N. Bittar, do Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Porto Alegre, pela amizade, sugestões e participação neste estudo, mesmo distante.
- À Seção de Apoio Didático, da Faculdade de Ciências Médicas, Da Universidade Estadual de Campinas, em especial à M. Elisabeth Blois, pela revisão de Português.
- Aos pacientes, que tornaram possível a realização deste estudo.
- A inúmeras outras pessoas que, no convívio diário, apoiaram e colaboraram para a realização deste estudo.

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações Gerais.....	2
1.2. Eritropoiese normal.....	5
1.3. Cinética da eritropoetina pós-transplante renal.....	8
1.4. Policitemia pós transplante renal(PPTx).....	12
1.4.1. Prováveis mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na PPTx.....	12
1.4.1.1. Adenosina e eritropoiese .....	12
1.4.1.2. Sistema renina angiotensina aldosterona.....	13
1.4.1.3. Prostaglandinas.....	14
1.4.1.4. Citocinas.....	15
1.4.2. Propostas Terapêuticas.....	15
1.4.2.1. Nefrectomia dos rins nativos.....	15
1.4.2.2. Sangrias terapêuticas.....	16
1.4.2.3. Antagonista dos receptores de adenosina.....	16
1.4.2.4. Inibidor da Enzima conversora da angiotensina.....	18
2. OBJETIVOS.....	22

3. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1. Pacientes.....	25
3.2. Critérios de inclusão no estudo.....	28
3.3. Períodos de estudo.....	30
3.4. Métodos de avaliação.....	32
3.5. Grupos de estudo.....	36
3.6. Análise estatística.....	39
4. RESULTADOS.....	40
5. DISCUSSÃO.....	75
6. CONCLUSÃO.....	86
7. SUMMARY.....	88
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
9. APÊNDICES.....	103



*Resumo*

A policitemia é uma complicação freqüente após o transplante renal, estando associada a um maior risco de fenômenos tromboembólicos. Apesar de controvérsias a respeito de sua patogênese, várias terapêuticas têm sido propostas. Para analisar o efeito de dois grupos de drogas sobre a policitemia pós-transplante, foram estudados 27 transplantados renais. A primeira fase do estudo compreendeu 17 pacientes tratados seqüencialmente com aminofilina e enalapril, por períodos de 12 semanas, intercalados com períodos sem droga. A segunda fase compreendeu 27 pacientes, tratados com enalapril durante 12 semanas, e avaliados a cada quatro semanas. A cada período foram analisados dados referentes ao hematócrito, hemoglobina, total de hemácias e de reticulócitos, níveis séricos de ferro, ferritina, eritropoetina e creatinina, além da pressão arterial média. Antes e durante o tratamento com enalapril, também foram avaliados os fluxos plasmático e sanguíneo renais e a resistência vascular renal.

A utilização de aminofilina não promoveu alterações nos parâmetros hematológicos nem na função renal. Entretanto, a introdução do enalapril cursou com redução da eritropoese, caracterizada pela diminuição do hematócrito, da hemoglobina, do total de hemácias e de reticulócitos, além do aumento dos estoques de ferro, a partir da quarta semana de tratamento. Esta inibição da eritropoese foi independente de variações nos níveis de eritropoetina ou de alterações do fluxo plasmático renal. Após a suspensão do enalapril, houve retomada da eritropoese, novamente caracterizando policitemia.

Desta forma, para este grupo de pacientes, o enalapril provou ser eficaz para o controle da policitemia pós-transplante renal, promovendo inibição da eritropoese independentemente dos níveis circulantes de eritropoetina.

# *1. Introdução*

## ***1.1. Considerações Gerais***

Há mais de duas décadas, foi descrita, pela primeira vez, a policitemia pós- transplante renal (ABBRECHT & GREENE, 1966) e, desde então, vários autores têm tentado estabelecer sua frequência e os mecanismos fisiopatogênicos.

A definição de policitemia pós-transplante renal (PPTx) compreende uma elevação superior a 2,5 desvios padrões dos valores de hematócrito encontrados na população normal, correspondendo a índices acima de 51% para o sexo masculino e 49%, para o feminino, ou a valores de hemoglobina superiores a 17 g/dl para homens e 16 g/dl para mulheres (WICKRE et al., 1983).

A PPTx pode ser classificada em: absoluta secundária e relativa. A policitemia absoluta secundária é caracterizada por um aumento da massa eritrocitária, decorrente da hipoxemia tecidual desencadeada pela altitude, pela anemia, por hemoglobinopatias com alta afinidade pelo oxigênio e, também, pela secreção inadequada de eritropoetina (EPO). Já a policitemia relativa, caracteriza-se pela redução do volume plasmático na presença de massa eritrocitária normal, podendo estar associada ao tabagismo, ao uso de diuréticos, à depleção de volume e à hipertensão arterial.(ERSLEV, 1986; GASTON, JULIAN, CURTIS, 1994).

O fato de alguns autores utilizarem a massa eritrocitária como critério diagnóstico de policitemia, enquanto outros usam apenas a elevação do hematócrito em sua definição, faz com que a incidência da PPTx em adultos, varie entre 6 e 25% nos pacientes estudados (WICKRE et al., 1983; SUN et al., 1989; GASTON et al., 1994), sendo raramente descrita em crianças.(KRULL, BÖKENKAMP, OFFNER, 1992).

Em relação ao tempo de aparecimento, a PPTx pode ter início em qualquer período, variando, na presença de função renal normal do enxerto, de três meses a sete anos e meio após o implante renal (WICKRE et al., 1983), com maior frequência durante o primeiro ano (GASTON et al., 1994).

A PPTx pode ser autolimitada, havendo relatos de remissão espontânea em 39% dos pacientes, 21 meses após o diagnóstico (RAMOS & BALAGTAS, 1992). INNES et al. (1991) observaram remissão espontânea da PPTx em 25% dos casos, após três anos do diagnóstico.

Apesar da possibilidade de remissão espontânea, a PPTx pode estar associada com morbidade significativa, pelo maior risco de ocorrência de fenômenos tromboembólicos (KEUSH et al., 1985). Este aumento de complicações tromboembólicas, tanto arteriais como venosas, poderia estar associado ao aumento da viscosidade sanguínea. Estudos experimentais demonstraram que a elevação do hematócrito acima de 46% apresentou associação com aumento da viscosidade sanguínea e conseqüente redução do fluxo sanguíneo cerebral (THOMAS et al., 1977). Clinicamente, este aumento da viscosidade sanguínea levaria a um maior risco de ocorrência de hipertensão arterial ou à dificuldade de controle dos níveis pressóricos, com maior número de complicações vasculares, tanto arteriais como venosas.

A PPTx parece apresentar etiologia multifatorial, e entre os fatores de risco aventados para o seu desenvolvimento podemos destacar a estenose da artéria renal do rim transplantado (BACON et al., 1980), a ocorrência de episódios de rejeição aguda (NANKIVELL et al., 1995), a rejeição crônica do enxerto, o aumento da produção de EPO pelos rins nativos (IANHEZ et al., 1977; DAGHER et al., 1979), a hidronefrose do rim transplantado (WICKRE et al., 1983) o aumento da síntese hepática de EPO (FRIED, 1972), o controle do hiperparatireoidismo (BARBOUR, 1979) e a toxicidade pela ciclosporina (BESARAB et al., 1985; GRUBER et al., 1988).

Entre as possíveis etiologias da PPTx, a estenose da artéria renal do enxerto foi aventada por BACON et al. (1980), que estudando quatro pacientes com estenose da anastomose arterial do rim transplantado encontraram policitemia com aumento da massa eritrocitária em três. Sugeriram assim que a redução do fluxo sanguíneo renal promovida pela estenose arterial levaria à hipóxia tecidual, com conseqüente estímulo para a produção e liberação de EPO. Assim, propuseram que o diagnóstico de estenose da artéria renal do rim transplantado deveria ser afastado naqueles pacientes que desenvolviam PPTx.

A influência da função renal do rim transplantado no desenvolvimento da PPTx permanece controversa. Alguns autores sugeriram que os episódios de rejeição aguda, promovendo isquemia da região intersticial, levariam a um aumento da síntese de EPO, com conseqüente elevação do hematócrito (QUNIBI et al., 1991). Entretanto, estudos recentes associaram a ocorrência de PPTx à manutenção da função renal adequada do enxerto, demonstrando que os episódios de rejeição aguda cursaram com queda do hematócrito (GASTON et al., 1994; NANKIVELL et al., 1995).

A manutenção da produção de EPO pelos rins nativos como causa da PPTx foi sugerida por estudos de DAGHER et al. (1979) e de AEBERHARD et al. (1990). Estes estudos demonstraram, nos pacientes com PPTx, uma maior produção de eritropoetina pelos rins nativos em relação ao rim transplantado. Os níveis de renina apresentaram o mesmo padrão, sugerindo que os rins remanescentes fossem a fonte produtora de EPO. Esta maior produção de EPO pelos rins nativos estaria associada às alterações vasculares provocadas pela doença de base e/ou potencializadas pela ciclosporina, de forma a promover um maior estímulo isquêmico para o interstício, com maior liberação de EPO. (DAGHER et al., 1979). Desta forma, o tratamento sugerido seria a nefrectomia dos rins nativos ou a sua embolização (AEBERHARD et al., 1990).

A utilização de ciclosporina como tratamento imunossupressor também estaria associada ao desenvolvimento de PPTx, conforme demonstrado por FANG et al. (1990), que comparando os parâmetros hematológicos de pacientes transplantados renais com os vários protocolos de imunossupressão, observaram maior incidência de policitemia no grupo de pacientes que utilizavam ciclosporina regularmente, quando comparados ao grupo que recebia apenas azatioprina e prednisona (respectivamente 25% x 11.7%).

Estudos recentes têm sugerido que pacientes do sexo masculino, com persistência dos rins nativos, portadores de hipertensão arterial leve e com função renal normal do enxerto apresentariam um risco maior de desenvolvimento de PPTx (GASTON, et al., 1994).

Para melhor análise da PPTx, seus possíveis mecanismos e a abordagem terapêutica, a compreensão da eritropoese normal e suas alterações após o transplante renal faz-se necessária.

## *1.2. Eritropoese Normal*

Desde meados do século passado a hipoxemia e a altitude têm sido associadas à eritropoese (ERSLEV et al., 1985). Entretanto, somente na metade deste século é que a relação entre a EPO e a eritropoese foi demonstrada (ERSLEV et al., 1953).

JACOBSON et al. (1957) propuseram que o rim seria a fonte produtora de EPO, uma vez que, a síntese do hormônio era abolida após a nefrectomia bilateral em ratos. O fato de não se tratar de um órgão hematopoiético, além de apresentar um grande suprimento sanguíneo e uma baixa extração de oxigênio ( $O_2$ ), torna o rim um mau sensor para variações de hemoglobina. Então, como e o porquê de sua relação com a eritropoese? (ERSLEV et al., 1985).

O mecanismo de “feed-back” normal no controle da produção de hemácias baseia-se no fato de que a hipoxemia promove uma redução do fluxo de  $O_2$  para os tecidos, estimulando os sensores de  $O_2$ , e a síntese e liberação de EPO e, ainda, o incremento da eritropoese, levando à elevação do fluxo sanguíneo e melhora da oxigenação tecidual (ERSLEV et al., 1985). Desta forma, a síntese de EPO deveria ocorrer em sítios onde a tensão de  $O_2$  não fosse afetada por variações do fluxo sanguíneo. O rim, por sua característica de auto-regulação do fluxo sanguíneo, torna-se um sítio adequado para a síntese de EPO.

O sítio renal de síntese de EPO localiza-se nas células intersticiais peritubulares da camada medular profunda (SPIVAK, 1989), conforme demonstrado pela detecção de RNA mensageiro (RNAm) de EPO, nesta região. Porém, há divergências quanto ao tipo histológico destas células intersticiais, sendo que, tanto as células endoteliais como os fibroblastos do interstício renal têm sido sugeridos como locais de síntese do hormônio (TABBARA, 1993).

O fator regulador da produção da EPO seria o nível de oxigenação tecidual renal determinado por um sensor, provavelmente uma proteína do grupo Heme, que sofreria ligação irreversível ao O<sub>2</sub>. (GOLDBERG, DUNNING, BUNN, 1988). Além das células intersticiais estimuladas diretamente pela hipóxia, outras (endoteliais, epiteliais de túbulo proximal e mesangiais) poderiam possuir sensores intercelulares, de modo que haveria necessidade de um mensageiro intercelular para estimular a síntese de EPO (MAXWELL et al., 1990). Estes mensageiros incluiriam prostaglandinas de classes E e I (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) e adenosina, que aumentariam a síntese de EPO, através da ativação da adenilciclase e da proteína quinase A. Apesar de várias células apresentarem capacidade de sintetizar EPO na presença de hipóxia, não foram evidenciados estoques do hormônio no organismo (SPIVAK, 1989). Assim, a redução da oxigenação tecidual levaria ao recrutamento de células adicionais para a síntese “de novo” da EPO, com aumento da expressão de RNAm (TABBARA, 1993).

Além do interstício renal, a EPO também poderia ser produzida por outros sítios extra-renais. RNAm de EPO foi detectado em células de fígado, testículos, cérebro, pulmões e baço de roedores, porém apresentando função fisiológica discutível (FISHER, 1979). Destes sítios extra-renais produtores de EPO, o mais importante é o fígado. Durante o período fetal, este órgão é um importante sítio de síntese de EPO, através das células de Kupffer e dos hepatócitos, próximos da veia centrolobular onde a tensão de O<sub>2</sub> é menor (FRIED, 1972). No adulto, a síntese hepática de EPO foi descrita na presença de nefrectomia bilateral, hipóxia severa ou de tecido hepático em regeneração, como nas hepatites agudas (FISHER, 1979). Entretanto, esta síntese de EPO parece ser insuficiente para a manutenção dos valores de hematócrito dentro dos limites da normalidade. Assim, em indivíduos adultos, na ausência de lesão hepatocelular, os níveis séricos de EPO refletiriam apenas a produção renal do hormônio.

Fisiologicamente, deveria haver uma correlação inversa entre os níveis séricos de EPO e de hemoglobina, uma vez que, o aumento desta última atuaria como “feed-back” negativo para a liberação da EPO. Contudo, dentro da faixa de variação normal da hemoglobina, entre 12 e 16g/dl, não ocorreriam grandes variações da concentração de EPO



(SPIVAK, 1993). Assim, o principal estímulo para a liberação deste hormônio continuaria sendo a hipóxia tecidual. O aumento da síntese de EPO ocorreria em associação a outros mecanismos adaptativos à hipóxia, como o aumento da afinidade da hemoglobina ao O<sub>2</sub>, o aumento do débito cardíaco e as alterações do fluxo sanguíneo regional (JENSEN et al., 1993).

A EPO apresenta três funções principais: manutenção da proliferação celular de progenitores eritróides, facilitação da diferenciação celular e recrutamento de progenitores eritróides imaturos. A ação da EPO depende de sua interação com os receptores específicos da membrana de várias populações celulares da medula óssea. Estes receptores, descritos pela primeira por SAWYER et al. (1987), apresentavam estrutura semelhante a de outros receptores, como aqueles para Interleucina 2 e para hormônio de crescimento. Após a ligação da EPO ao seu receptor de superfície celular, o hormônio sofreria endocitose, suscitando ações específicas, de acordo com a célula alvo.

A primeira linhagem de precursores eritróides medulares a sofrer ação da EPO compreende as BFU-e (Burst-Forming Unit erythroid). A BFU-e humana é uma célula imatura, de divisão lenta, capaz de formar grandes grumos de células eritróides. Sob a ação da EPO, este grupo de células sofre ativação, dando origem a colônias eritróides que, após cerca de doze divisões, originariam os eritrócitos maduros. O segundo grupo de células compreende as CFU-e (Colony Forming Unit erythroid), mais sensíveis à ação da EPO. Sob estímulo hormonal, este grupo de células é ativado, com aceleração da diferenciação celular e produção de hemácias, após cerca de seis divisões. Além desta ação sobre os precursores eritróides medulares, a EPO também aumentaria a proliferação de pró-eritroblastos e a liberação de reticulócitos a partir da medula óssea (ADAMSON, 1994).

À medida em que as células de linhagem eritróide sofrem diferenciação e maturação celulares, sua sensibilidade à EPO diminui, conforme demonstrado pela redução do número de receptores de EPO na superfície celular (FRASER, LIN, BERRIDGE, 1988). Além desta variação de sensibilidade à EPO, de acordo com o grau de maturação celular, a utilização de algumas drogas também poderia regular a resposta das células eritróides à EPO (WIDE, BENGTSSON, BIGERGARD, 1989).

Além da EPO, outras substâncias, como citocinas, fatores de crescimento e androgênios poderiam influenciar a eritropoese, agindo diretamente sobre os progenitores eritróides (CFU-e e BFU-e) ou através da potencialização do efeito da EPO (BOYER et al., 1992). Entre as citocinas envolvidas na eritropoese, a Interleucina 3 (IL3) seria a mais importante, atuando tanto na proliferação, como na sobrevivência das “stem-cell” pluripotentes e das BFU-e. A Interleucina 3 também auxiliaria a ação direta da Interleucina 9 sobre a ativação da BFU-e.

A ação das citocinas na eritropoese também pode estar relacionada ao fato de que, receptores celulares para EPO, IL-2 e IL-3 e de fatores de crescimento apresentam estruturas moleculares semelhantes entre si (BARBER & D'ANDREA, 1992; RATCLIFFE, 1993). As citocinas também poderiam apresentar efeito inibitório sobre a eritropoese, principalmente através das Interleucinas 1 (IL1 $\alpha$  e IL1 $\beta$ ), 2 (IL2), fator de necrose tumoral (TNF) e  $\gamma$  interferon.

Outrossim, fatores de crescimento, como o IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) também atuariam na proliferação e na diferenciação dos progenitores eritróides, por mecanismos independentes da existência de EPO (CORREA & AXELRAD, 1991). A inibição dos fatores de crescimento pelas Interleucinas (IL1 e IL2) também poderia estar envolvida no controle da eritropoese.

### ***1.3. Cinética da Eritropoetina Pós-Transplante Renal***

Após o transplante renal com recuperação de função do enxerto, a correção da anemia da insuficiência renal crônica, na maioria dos pacientes, ocorre durante os primeiros cinco meses após o implante (JEFFREY et al., 1995). Esta resposta é decorrente, tanto da correção da deficiência de síntese da EPO, como da eliminação dos inibidores urêmicos da medula óssea (ABRECHT & GREENE, 1966; DE PAOLI-VITALI, 1985; SUN et al., 1989).

A primeira associação entre os níveis séricos de EPO e a dinâmica da eritropoese após o transplante renal, foi efetuada quando ABRECHT & GREENE (1966) estudando sete pacientes transplantados, observaram elevação dos níveis séricos de EPO e da contagem de reticulócitos, imediatamente após o transplante. Neste grupo de pacientes, os níveis máximos de EPO apresentaram correlação com o número máximo de reticulócitos, provavelmente como consequência do pico de diferenciação celular na medula óssea. Com a normalização dos parâmetros hematológicos foram observadas redução dos níveis de EPO e da contagem de reticulócitos aos valores normais.

Esta resposta de elevação dos níveis da EPO pode ser notada oito horas após o transplante renal (GOCH et al., 1992). O estudo da cinética do hormônio demonstrou que, após 8 horas do transplante ocorre aumento da EPO, com aumento linear nas primeiras 16 horas e, estabilização dos seus níveis até o segundo dia de pós-operatório. GOCH et al. (1992) sugeriram que, este aumento da EPO seria decorrente da liberação do hormônio, sintetizado no rim transplantado durante o período de isquemia fria. Um segundo aumento dos níveis de EPO foi verificado entre o 7º e o 9º dia de pós-operatório, sendo agora atribuído à neoformação hormonal como resposta aos níveis de hemoglobina, ainda abaixo do normal (GOCH et al., 1992). Estudos posteriores demonstraram que, quando o hematócrito se aproximava de 32%, por volta da 8ª semana pós-transplante, a produção de EPO tornava-se estável (KESSLER, 1995).

A normalização do hematócrito após o transplante renal sofre influência de vários fatores, como a idade do doador (MOORE et al., 1994), os estoques de ferro do receptor (MOORE et al., 1994), o tratamento com EPO recombinante humana (RHuEPO) pré transplante (FÉRNANDEZ-LUCAS et al., 1996), o tempo de isquemia fria (GOCH et al., 1992), o retardo da recuperação da função renal (MOULIN et al., 1995), episódios de rejeição aguda (REJMAN et al., 1985) e a terapêutica imunossupressora utilizada (BESARAB et al., 1985).

A influência da idade do doador, sobre a liberação da EPO após o transplante renal, foi analisada por MOORE et al. (1994), que constataram menor produção de EPO nos receptores de rins de doadores com mais de 58 anos, quando comparados com receptores de rim de doadores com menos de 20 anos.

A correção da anemia da IRC após o transplante também parece estar associada aos estoques de ferro do receptor. Estudos comparando a dinâmica da eritropoese pós-transplante, demonstraram maiores níveis séricos de EPO nos pacientes com baixos estoques de ferro quando comparados aos pacientes com estoques normais. Contudo, houve necessidade de suplementação de ferro para que ocorresse recuperação da anemia (MOORE et al., 1994). Tal fato sugere a necessidade de estoques de ferro adequados para corrigirem completamente a anemia e manterem o hematócrito estável pós-transplante.

A utilização de EPO recombinante humana (RHuEPO) para o tratamento da IRC também pode influenciar a recuperação do hematócrito pós-transplante, conforme demonstrado por FÉRNANDEZ-LUCAS et al. (1996). Estes autores demonstraram que, pacientes que não receberam RHuEPO apresentaram níveis de EPO mais elevados no segundo dia pós-transplante, quando comparados com aqueles tratados previamente com RHuEPO. Entretanto, a partir do quarto dia do pós-operatório, os dois grupos de pacientes apresentavam níveis séricos de EPO com comportamento semelhante, sugerindo que a eritropoetina exógena circulante atuaria como inibidor da EPO endógena no pós-operatório imediato, corroborando dados experimentais anteriores que mostravam ausência de estoques renais de EPO.

A influência do tempo de isquemia fria (IF) sobre a liberação da EPO é controversa. GOCH et al. (1992) não verificaram diferença significativa no comportamento dos níveis séricos de EPO, pós-transplante, entre pacientes receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver, que apresentavam tempos de isquemia fria significativamente diferentes. Porém, MOORE et al. (1994) observaram relação direta entre os tempos de isquemia fria e os níveis séricos de EPO no 3º dia após o transplante, sugerindo que a IF prolongada atuaria como fenômeno isquêmico e hipóxico tecidual, com estímulo para síntese e liberação da EPO pelo enxerto.

A recuperação imediata da função renal do enxerto também pode estar envolvida na dinâmica da eritropoese pós transplante. MOULIN et al. (1995) analisaram os níveis séricos de EPO em pacientes com recuperação imediata da função renal e naqueles com retardo da função. Pacientes com retardo de função renal, pós-transplante, apresentaram resposta tardia da eritropoese, coincidindo com a recuperação da função renal. Assim, os autores sugeriram que, a recuperação da função renal seria pré-requisito para o estímulo de secreção da EPO e correção da anemia da IRC.

Além da isquemia fria e da recuperação da função renal, episódios de rejeição aguda também parecem estar envolvidos na normalização do hematócrito pós-transplante, todavia sua influência sobre a síntese de EPO é controversa. ABRECHT & GREENE (1966) observaram que, durante os episódios de rejeição aguda, ocorria elevação da EPO sérica, sugerindo que a rejeição, promovendo um fenômeno isquêmico no interstício renal, estimularia a síntese de EPO. Contudo, relatos posteriores (REJMAN et al., 1985) demonstraram que, os episódios de rejeição aguda estavam associados à redução dos níveis séricos de EPO, sugerindo que a produção de hormônio ocorreria apenas em presença de função renal normal do enxerto.

A terapêutica imunossupressora empregando ciclosporina também estimularia a síntese da EPO pós-transplante, mesmo naqueles pacientes com disfunção inicial do enxerto. O mecanismo provável seria a hipoperfusão renal relativa, provocada pelo efeito arteriolotóxico da droga, com conseqüente hipoxemia tecidual, estímulo dos sensores de O<sub>2</sub> e aumento da síntese de EPO (BESARAB et al., 1985).

Apesar de algumas controvérsias sobre os mecanismos reguladores da eritropoese pós-transplante e do tempo necessário para normalização do hematócrito, é consenso que, após a correção da anemia da IRC, ocorre estabilização da síntese de EPO (REJMAN et al., 1985; GOCH et al., 1992; KESSLER et al., 1995).

Alguns pacientes transplantados renais, porém, desenvolvem policitemia em algum período pós-transplante. Esta elevação do hematócrito foi descrita inicialmente como resposta a uma nova produção de EPO, após a normalização do hematócrito, e sem uma causa determinada (SUN et al., 1989). Relatos mais recentes comprovaram que, a

PPTx poderia ocorrer em presença de níveis normais de EPO, sugerindo maior sensibilidade dos precursores eritróides aos níveis normais da EPO (REID, 1992; ROSTAING et al., 1994).

Vários mecanismos estão implicados na fisiopatogenia da PPTx, como o sistema adenosina (UENO et al., 1988), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (GOULD, GOODMAN, GREEN, 1973; GOULD et al., 1980), as prostaglandinas (FISHER, 1980), as citocinas e os fatores de crescimento (BOYER, 1982).

#### ***1.4. Policitemia Pós Transplante Renal (PPTx)***

##### **1.4.1. Prováveis Mecanismos Fisiopatogênicos Envolvidos na PPTx**

###### ***1.4.1.1. Adenosina e Eritropoese***

Durante a hipóxia, pela limitação do aporte tecidual de oxigênio, ocorre um aumento da degradação do ATP, levando à formação da adenosina e de outros nucleosídeos, além de um aumento da secreção de EPO através da cascata da adenilato-ciclase. Esta cascata é iniciada pela geração de adenosina, prostaglandinas e agonistas  $\beta$  adrenérgicos a partir de um estímulo hipóxico (PAUL, ROTHMAN, MEAGHER, 1988). Cada um destes fatores, atuando sobre receptores específicos, ativa a proteína G, com conseqüente aumento da geração de AMP cíclico (AMPC) (MULDOON et al., 1988). O AMPC ativa a proteína quinase A, com fosforilação de proteínas nucleares, que estimulam a síntese e a liberação da EPO.

Como a síntese de EPO é regulada pelo aporte tecidual de  $O_2$ , PAUL et al. (1988) estudaram o efeito de diferentes concentrações de adenosina sobre a síntese renal de EPO. Injetando adenosina e seus catabólitos, em ratos, constataram aumento da produção de eritropoetina, sugerindo um envolvimento do AMPC neste processo. Como não foram observadas alterações no fluxo plasmático renal, nestes animais, durante o estudo, sugeriram que a adenosina regularia a síntese da EPO, independentemente das alterações hemodinâmicas do enxerto.

O efeito fisiológico da adenosina é regulado tanto pela adenilciclase como por receptores específicos. Foram identificados dois receptores para adenosina: A1 e A2. A estimulação dos receptores A1 reduz a atividade da adenilato-ciclase, enquanto o estímulo dos receptores A2 promove, tanto o aumento da atividade da adenilato-ciclase como o aumento da síntese da EPO. (PAUL et al., 1988).

O efeito da infusão da adenosina, de agonistas e de antagonistas de seus receptores A1 e A2 sobre a eritropoese foi estudado por UENO et al. (1988). Analisando ratos com policitemia induzida pela hipóxia, utilizaram a incorporação de ferro pelas hemácias como marcador da eritropoese. Durante a infusão de adenosina e de agonista de receptor A2 houve aumento da incorporação de ferro pelas hemácias, sugerindo que o estímulo do receptor A2 levaria ao aumento do AMPc e da síntese de EPO. Todavia, a adição de antagonista seletivo de receptor A2 ao estudo anterior promoveu redução da incorporação de ferro pelas hemácias, provavelmente pela inibição do AMPc, nestes animais. Demonstraram, também, que pequenas concentrações plasmáticas de adenosina poderiam regular a síntese renal de EPO, por estimulação de receptores A1. Por outro lado, a hipóxia prolongada promoveria um aumento da liberação de adenosina, com estimulação de receptores A2 e conseqüente aumento da síntese de EPO (UENO et al., 1988).

#### *1.4.1.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*

O envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona na regulação da eritropoese permanece controverso, sendo objeto de estudo de vários autores.

A síntese renal de EPO depende da oxigenação do córtex renal, regulada pelos sensores de O<sub>2</sub> e pela taxa de reabsorção proximal de sódio. Como cerca de 75% do consumo renal de O<sub>2</sub> está relacionado com a reabsorção proximal de sódio, o aumento do fluxo plasmático renal, com aumento da filtração glomerular e do aporte proximal de sódio, regularia o consumo de O<sub>2</sub> (ERSLEV et al., 1985). Desta forma, o balanço proximal de sódio, regulado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) poderia estar envolvido na síntese renal de EPO.

GOULD et al. (1980) avaliaram o efeito da pressão atmosférica e da infusão de renina sobre a eritropoese, em ratos. Observaram aumento dos níveis da EPO e do angiotensinogênio apenas nos animais mantidos sob hipóxia, sugerindo que a angiotensina II, formada durante a hipóxia, levaria à vasoconstrição, com redução da oxigenação tecidual e aumento da síntese de EPO.

NOWICKI, KOKOT, WIECEK (1993) analisaram a correlação entre o balanço de sódio, a atividade plasmática de renina (PRA) e os níveis de EPO, em pacientes hipertensos mantidos em dietas normo e hipossódicas. Observaram que, nem a elevação da atividade plasmática de renina, nem a redução da excreção fracional de sódio promoveram alterações na síntese de EPO, sugerindo que a atividade plasmática de renina não reflete a atividade local renal do SRA. Estes mesmos autores questionaram a existência de outras formas de interação entre o SRA e a síntese da EPO.

Outros estudos (SCHUREK et al., 1989) sugeriram que o aumento da síntese de EPO ocorreria pela redução da oxigenação pré-glomerular. Assim, estes autores propuseram que, processos patológicos estenosantes, envolvendo vasos de diversos calibres (estenose de artéria renal, vasculites) provocariam um aumento da síntese da EPO pelo baixo teor de O<sub>2</sub> no tecido renal.

#### *1.4.1.3. Prostaglandinas*

As prostaglandinas também estão envolvidas na eritropoese, atuando tanto através da regulação da perfusão renal, como do estímulo da atividade da adenilato-ciclase (FISHER, 1980).

A ação das prostaglandinas sobre a síntese da EPO parece estar relacionada ao aumento da atividade da adenilciclase, na presença de hipoxemia tecidual. A presença das prostaciclina no córtex renal e nas células endoteliais poderia explicar sua ativação como o estímulo inicial para a ação da adenilciclase, com aumento da síntese de EPO (FISHER, 1980).



#### *1.4.1.4. Citocinas*

A eritropoese normal pode ser regulada por outros fatores, como as citocinas (Interleucinas 1, 2, 3 e 9), fatores de crescimento (IGF-1) e androgênios. A Interleucina 3 (IL-3) atua estimulando a proliferação das BFU-e imaturas, potencializando o efeito da EPO (GARNICK & O'REILLY, 1993). A Interleucina 9 (IL-9) também demonstrou a mesma ação sobre a BFU-e, entretanto, dependendo da presença de IL-3 e de EPO (SONODA et al.,1992). Outras interleucinas, como a IL-1 e a IL-2 mostraram efeito inibitório sobre a eritropoese.

#### **1.4.2. Propostas para o Tratamento da PPTx**

Apesar das controvérsias sobre a fisiopatogenia da PPTx, seu controle, com normalização do hematócrito, faz-se necessário, com o objetivo de reduzir-se os fenômenos tromboembólicos (THOMAS et al., 1977; WICKRE et al., 1983; GASTON et al., 1994). Historicamente, várias alternativas foram propostas para o tratamento da PPTx, como a nefrectomia bilateral dos rins nativos (DAGHER et al., 1979), as sangrias de repetição (GRUBER et al., 1988); a utilização dos antagonistas dos receptores da adenosina (BAKRIS et al., 1990) e dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ISLAM et al., 1990).

##### *1.4.2.1. Nefrectomia dos Rins Nativos*

DAGHER et al.,(1979) demonstraram níveis mais elevados de renina e de EPO nas veias renais dos rins nativos, quando comparados aos da veia renal do enxerto, em pacientes com PPTx, propondo que a nefrectomia bilateral dos rins nativos ou a sua embolização seriam úteis no controle dos níveis de hematócrito, após o transplante renal. (DAGHER et al., 1979). Esta terapêutica foi empregada com sucesso por vários autores (AEBERHARD et al., 1990; FRIMAN, NYBERG, BLOHME, 1991), porém sendo pouco utilizada nos últimos anos.

#### *1.4.2.2. Sangrias Terapêuticas*

Estudos de GRUBER et al. (1988) sugeriram que, a realização rotineira de sangrias terapêuticas, no intuito de manter níveis de hematócrito abaixo de 51%, pudesse prevenir fenômenos tromboembólicos em pacientes com PPTx. Entretanto, esta terapêutica foi considerada apenas paliativa, uma vez que, pacientes submetidos à sangrias de repetição apresentavam maior duração da policitemia. Este fato pode ser explicado pelo estímulo de liberação da EPO, acompanhando as quedas sucessivas de hematócrito pela sangria, mantendo um círculo vicioso: elevação do hematócrito → sangria terapêutica → redução do hematócrito → estímulo para liberação de EPO → elevação do hematócrito.

A realização de sangrias terapêuticas também foi proposta para o controle da pressão arterial em pacientes hipertensos e portadores de PPTx. BARENBRÖCK et al. (1993), estudando 12 pacientes com policitemia e hipertensão arterial, submetidos a sangrias terapêuticas de rotina, observaram redução dos níveis pressóricos, além da possibilidade de redução da posologia da medicação anti-hipertensiva utilizada. Constataram, ainda, estabilização dos níveis de hematócrito e hemoglobina nas seis semanas seguintes à sangria. Assim, propuseram que a sangria terapêutica era útil para o controle das complicações associadas à policitemia, como a hipertensão arterial e a hiperviscosidade.

Apesar destes benefícios das sangrias, WICKRE et al. (1983) sugeriram que, a procura de tratamentos específicos para a PPTx deveria ser estimulada, uma vez que, as sangrias terapêuticas mostraram-se apenas paliativas para tal tratamento.

#### *1.4.2.3. Antagonistas dos Receptores de Adenosina (AnRA<sub>d</sub>)*

UENO et al. (1988) demonstraram que, o aumento da síntese de EPO poderia ser atenuado pela utilização de um antagonista não seletivo de adenosina (AnRA<sub>d</sub>), a teofilina. Esta droga atua sobre o sistema adenilato-ciclase, de duas formas. Em doses farmacológicas induz a um aumento dos níveis de AMP cíclico, através da inibição da

fosfodiesterase. Já em doses terapêuticas, apresenta um potente efeito antagonista não seletivo sobre os receptores A<sub>2</sub> (UENO et al., 1988).

BAKRIS et al. (1990) sugeriram que, o emprego de um AnRAD reduziria os níveis de hematócrito em pacientes com policitemia, através da inibição da eritropoese. Avaliando oito pacientes transplantados renais com PPTx, observaram que a utilização de teofilina na dose de 8 mg/Kg/dia, por um período de oito semanas, produzia queda significativa, tanto nos níveis de hematócrito, hemoglobina e massa eritrocitária como nos níveis séricos de EPO. Com a suspensão da droga, estes níveis voltaram aos valores pré tratamento, sugerindo, assim, que a teofilina atuaria reduzindo a síntese e a liberação renal de EPO. A dosagem dos níveis urinários de AMPc não mostrou alterações significativas durante o tratamento com teofilina, sugerindo que a droga, nas doses empregadas, não apresentou ação substancial sobre a atividade da fosfodiesterase.

ILAN et al. (1994) utilizando teofilina em 11 pacientes transplantados renais com PPTx e avaliando os níveis de EPO, CFU-e e hematócrito durante o estudo, verificaram queda do hematócrito em 60% dos pacientes, independentemente dos níveis de EPO e de CFU-e. Seus dados sugeriram a existência de três grupos de pacientes: indivíduos com níveis normais de EPO, que poderiam apresentar (grupo I) ou não (grupo II) redução do hematócrito em resposta à terapêutica com teofilina. Pacientes com níveis elevados de EPO (grupo III) cursariam com redução do hematócrito com o uso do AnRAD. Apesar do pequeno número de pacientes estudados, esta foi a primeira demonstração de PPTx independente dos níveis de EPO, sugerindo que o mecanismo da policitemia poderia ser uma hipersensibilidade da CFU-e para níveis normais de EPO circulantes.

Estudos posteriores (GREKAS et al., 1995) mostraram redução dos níveis de hematócrito e de EPO, em oito pacientes transplantados renais tratados com teofilina durante 8 semanas. Estes pacientes apresentaram elevação dos níveis de EPO e do hematócrito a valores próximos aos basais, após a suspensão da droga, sugerindo que a utilização de teofilina seria uma alternativa para o controle da PPTx.

Apesar do pequeno número de estudos com pacientes com PPTx tratados com teofilina, a resposta da eritropoese aos AnRad parece depender de níveis elevados de EPO no início do tratamento (GREKAS et al., 1995).

#### *1.4.2.4. Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA)*

Além do estímulo de hipóxia tecidual, a síntese e a liberação da EPO pelo tecido renal poderiam também sofrer regulação da renina e da angiotensina II, conforme demonstrado em trabalhos com animais e em humanos (GOULD et al., 1980; FRIED et al., 1982). Em ratos, foi demonstrado que, a infusão de renina promovia elevação plasmática da EPO (GOULD et al., 1980).

Relatos de anemia em pacientes utilizando inibidor da enzima conversora da angiotensina para controle da hipertensão arterial, tanto com função renal normal (GRIFFING & MELBY, 1982), em diálise (HIRIKATA et al., 1984; HIRIKATA et al., 1986), ou após o transplante renal (VLAHAKOS et al., 1991; GOSSMANN et al., 1993; KORZETZ et al., 1993), estimularam o uso desta droga em pacientes com PPTx.

HIRIKATA et al. (1984) verificaram piora da anemia em pacientes com IRC tratados com captopril, ocorrendo recuperação dos níveis de hematócrito, em oito deles, após a suspensão da droga. Os mesmos autores (HIRIKATA et al., 1986) observaram redução dos níveis de reticulócitos com o tratamento com iECA, em doses baixas, associada a níveis estáveis de EPO, propondo que a anemia estivesse relacionada a uma redução da regeneração medular. Estudos posteriores também demonstraram a associação de redução de hematócrito e de EPO, em pacientes com IRC, tratados com diferentes inibidores da ECA. (ONOHAMA et al., 1989; KAMPER & NIELSEN, 1990).

VLAHAKOS et al. (1991), relataram que, pacientes transplantados renais, recebendo enalapril para tratamento da hipertensão arterial, desenvolviam anemia associada à droga. Os pacientes com níveis mais elevados de hematócrito no início do tratamento, mostraram-se mais susceptíveis ao desenvolvimento da anemia com o iECA. Após a

suspensão da droga, foi observada recuperação do hematócrito, num período médio de 8 a 12 semanas.

O desenvolvimento de anemia em pacientes transplantados renais, tratados com iECA (LOFTUS, IERINO, MATHEW, 1988; VLAHAKOS et al., 1991) ou a normalização do hematócrito em transplantados renais com PPTx (GASTON et al., 1991; CONLON et al., 1993; GASTON et al., 1993; CONLON et al., 1993; RELL et al., 1994; TOREGROSA et al., 1994; DANOVITCH et al., 1995; HÉRNANDEZ et al., 1995), levaram ao desenvolvimento de várias teorias para tentar explicar o mecanismo de ação da droga. Estas teorias englobam, tanto as alterações da hemodinâmica renal, como um provável efeito tóxico sobre os precursores medulares.

As teorias relacionadas à hemodinâmica renal compreendem: a integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (LOFTUS et al., 1988), as variações do fluxo plasmático e sanguíneo renais (ONOHAMA et al., 1989), as alterações da perfusão e oxigenação do interstício renal (SAURON et al., 1993) e um mecanismo similar ao da teofilina, bloqueando os receptores A<sub>2</sub> da adenosina, com controle da síntese e liberação da EPO (BAKRIS et al., 1990).

A integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderia ser determinante da eritropoese em alguns pacientes transplantados renais, levando à normalização do hematócrito no período pós-transplante. Contudo, poderia aumentar a sensibilidade aos iECA, com conseqüente risco de desenvolvimento de anemia, quando da utilização da droga (LOFTUS et al., 1988; VLAHAKOS et al., 1991). TORREGROSA et al (1994) estudando pacientes com PPTx, em uso prolongado de enalapril (12 meses), observaram queda dos níveis de hematócrito, hemoglobina e EPO; aumento da ferritina, com resposta exacerbada naqueles pacientes com valores iniciais de hematócrito mais elevados. Estes dados indicam que a integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderia ser um importante determinante da eritropoese.

GASTON et al. (1991) sugeriram que a queda do hematócrito estava associada a uma melhora do fluxo sanguíneo renal, porém, esta teoria não foi comprovada. O efeito dos iECA na hemodinâmica renal foi analisado em pacientes transplantados renais hipertensos e com hematócrito normal, sendo comparado a um grupo controle tratado com bloqueador dos canais lentos de cálcio (MOURAD et al., 1993). A utilização das duas drogas promoveu redução da pressão arterial média e da resistência vascular renal, com manutenção dos níveis dos fluxos plasmático e sanguíneo renais. A comparação do hematócrito mostrou um aumento de 20% acima dos valores basais para os pacientes tratados com bloqueadores dos canais lentos de cálcio, enquanto os pacientes que receberam iECA mantiveram hematócrito estável. Desta forma, parece haver outro fator associado à redução do hematócrito com a utilização dos iECA, além das alterações da perfusão e oxigenação do interstício renal do enxerto.

Entre os possíveis fatores envolvidos no controle da PPTx e independentes das alterações hemodinâmicas renais, promovidas pela utilização do iECA, foi proposto que este grupo de drogas apresentaria um efeito inibitório sobre os precursores medulares, dificultando a sua resposta, mesmo na presença de níveis normais de EPO (VLAHAKOS et al., 1991; DANOVTCH et al., 1995).

A ocorrência da anemia, na presença de função renal preservada durante o tratamento com os iECA, levou VLAHAKOS et al. (1991) a sugerirem que, a anemia seria decorrente da inibição, direta ou indireta, da produção e da maturação dos progenitores eritróides na medula óssea.

A possibilidade de que o substrato de renina pudesse estimular diretamente a eritropoese e que os iECA atuassem a este nível, foi proposta por DANOVTCH et al. (1995), que observaram redução significativa dos níveis de hematócrito com 4 a 8 semanas de uso de enalapril, porém, sem variações significativas nos valores de EPO ou no substrato de renina, indicando que a inibição da eritropoese ocorreria por um efeito inibitório direto sobre os precursores eritróides de medula óssea.

Desta forma, apesar da resposta da PPTx ao tratamento com os iECA ter sido demonstrada em diversos estudos, o mecanismo de ação deste grupo de drogas permanece controverso.

## *2. Objetivos*



São objetivos deste estudo:

1. Analisar a incidência de policitemia numa população de pacientes transplantados renais, em acompanhamento ambulatorial.

2. Avaliar a resposta terapêutica da policitemia pós-transplante renal, frente a duas drogas: bloqueador de adenosina (aminofilina) e inibidor da enzima conversora de angiotensina (enalapril), comparando os níveis sanguíneos de EPO, os vários parâmetros hematológicos (hemograma e estoques de ferro), além de função renal (creatinina sérica) e parâmetros hemodinâmicos renais (fluxo plasmático renal, fluxo sanguíneo renal e resistência vascular renal).

### *3. Material e Métodos*

### **3.1. Pacientes**

De um total de 393 pacientes submetidos a 400 transplantes renais na Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP) no período de janeiro de 1984 a dezembro de 1993, foram selecionados 333 indivíduos com tempo de acompanhamento pós-transplante superior a 6 meses. Deste grupo de pacientes, 110 apresentaram policitemia em alguma ocasião após o transplante. Foram estudados prospectivamente, no presente protocolo, 27 transplantados renais, com diagnóstico de policitemia, e com tempo de acompanhamento pós transplante superior a 6 meses.

A imunossupressão foi utilizada de acordo com o seguinte protocolo:

#### **3.1.1. Receptores de rim de doador vivo relacionado HLA idêntico:**

Pacientes transplantados renais com órgão de doador vivo relacionado HLA idêntico receberam imunossupressão inicial com azatioprina 2 mg/kg/dia e prednisona 2 mg/kg/dia .

#### **3.1.2. Receptores de rim de doador vivo relacionado parcialmente idêntico:**

Os pacientes submetidos a transplante renal, até janeiro de 1990, receberam imunossupressão com azatioprina 2 mg/kg/dia e prednisona 2 mg/kg/dia. A indução de imunossupressão, neste grupo, consistia na realização de três transfusões específicas com sangue estocado do doador (DST). Este protocolo consistia da coleta de 300 ml de sangue do doador, divisão em 3 alíquotas de 100 ml, estocagem e transfusão de cada alíquota para o receptor em intervalos regulares de 15 dias, durante os dois meses precedentes ao transplante renal.

A partir de 1990, os receptores de rim de doador vivo relacionado parcialmente idêntico passaram a utilizar ciclosporina na dose de 7 mg/kg/dia, em associação ao esquema imunossupressor anterior.

### **3.1.3. Receptores de rim de doador vivo relacionado, HLA distinto:**

Doadores renais, que apresentavam tipagem HLA distinta daquela do receptor, foram excluídos do programa de transplante renal.

### **3.1.4. Receptores de rim de cadáver.**

Para os receptores de rim de cadáver a imunossupressão inicial consistia de prednisona 2 mg/kg/dia, azatioprina 2,5 mg/kg/dia e ciclosporina 7 mg/kg/dia.

### **3.1.5. Monitorização e adequação da terapêutica imunossupressora na fase de manutenção:**

Em todos os pacientes submetidos a transplante renal, independentemente do grau de compatibilidade do doador, a dose de prednisona foi reduzida gradualmente até atingir 10 mg/dia ao final do terceiro mês de acompanhamento. A redução mais rápida das doses de corticóide ocorreu em receptores diabéticos e em crianças.

As doses de azatioprina foram modificadas de acordo com a contagem de leucócitos dos pacientes, com suspensão da droga em presença de contagem inferior a 4.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>.

A monitorização das doses de ciclosporina foi baseada nos níveis sanguíneos da droga, medidos através de radioensaio monoclonal, com o objetivo de manutenção de níveis sanguíneos entre 100 e 200 ng/dl.

### **3.1.6. Tratamento dos Episódios de Rejeição Aguda:**

Os episódios de rejeição aguda foram diagnosticados através de suspeita clínica, caracterizada por elevação dos níveis séricos de creatinina, redução de volume urinário, aumento de tamanho do enxerto e elevação de peso corporal, e confirmados através de biopsia percutânea, quando necessário. O tratamento dos episódios de rejeição aguda consistia de terapia em pulso com metilprednisolona (Solumedrol®) 500 mg/dia, IV, durante três dias.

Rejeição aguda córtico-resistente foi caracterizada pela manutenção de déficit de função renal após a terapia em pulso com metilprednisolona, sendo confirmada através de biopsia percutânea do rim transplantado, com achado histológico de infiltrado intersticial linfomonocitário com agressão tubular (tubulite) e/ou componente de rejeição vascular aguda. Nestes casos foi empregado o anticorpo monoclonal específico antiCD3 (OKT3®) na dose de 5 mg IV/dia, durante 10 dias.

### **3.1.7. Acompanhamento Ambulatorial dos pacientes transplantados renais:**

Após a alta hospitalar, os transplantados renais foram acompanhados em ambulatório em intervalos variando de 1 semana a 3 meses, sempre através de avaliação clínica, e com acompanhamento laboratorial rotineiro mínimo, com dosagem de uréia, creatinina, sódio e potássio séricos, hemograma, glicemia, exame de urina e níveis sanguíneos de ciclosporina naqueles pacientes em uso regular da droga.

Do total de 393 pacientes submetidos a 400 transplantes renais até dezembro de 1993, 337 transplantados foram acompanhados em ambulatório por um período igual ou superior a 6 meses. Deste grupo de pacientes foram selecionados aqueles que fizeram parte do presente estudo.

Os critérios de inclusão para o estudo do efeito de drogas, no controle da policitemia pós-transplante, renal foram os seguintes:

### ***3.2. Critérios de Inclusão no Estudo***

1. Tempo de acompanhamento, pós-transplante renal, superior ou igual a seis meses.
2. Policitemia detectada em mais de uma avaliação ambulatorial consecutiva, caracterizada por: hematócrito superior a 51%, para o sexo masculino e maior que 50% para o sexo feminino, ou a valores de hemoglobina superiores a 17 g/dl para os homens e a 16 g/dl para as mulheres.
3. Antecedente de sangria terapêutica (uma ou mais), com intervalo mínimo de 30 dias do último procedimento.
4. Ausência de doença pulmonar, avaliada através de radiografia de tórax e de gasometria arterial.
5. Ausência de estenose de artéria renal, avaliada através de ultra-sonografia com “doppler” de artéria renal do enxerto e de cintilografia renal dinâmica com DTPA.
6. Creatinina sérica inferior ou igual a 1,5 mg%.
7. Ausência de nefropatia no rim transplantado, avaliada através de exame de urina e biópsia percutânea do rim transplantado, quando necessário.
8. Ausência de doença hepática ativa, avaliada através de dosagem de enzimas (AST, ALT, fosfatase alcalina e gama-glutamil-transferase), albumina, tempo e atividade de protrombina (TPAP) e de ultra-sonografia abdominal.
9. Não estar fazendo uso de diuréticos nos últimos três meses.

Os pacientes que preencheram os critérios citados e que concordaram em participar do estudo, foram incluídos no protocolo de tratamento da PPTx com aminofilina e enalapril, conforme demonstrado no Quadro 1.

<b>TEMPO ZERO</b>	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina, DTPA, função hepática.
<b>PERÍODO I - Semanas 0 a 12</b>	<b>Avaliação: semana 12</b>
Aminofilina 8 mg/Kg/dia, em 3 doses diárias	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina
<b>PERÍODO II - Semanas 13 a 24</b>	<b>Avaliação: semana 24</b>
Sem medicação para policitemia	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina
<b>PERÍODO III - Semanas 25 a 36</b>	<b>Avaliação: semana 36</b>
Aminofilina 8 mg/Kg/dia, em 3 doses diárias	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina
<b>PERÍODO IV - Semanas 37 a 48</b>	<b>Avaliação: semana 48</b>
Sem medicação para policitemia	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina, fluxo plasmático renal.DTPA, perfil hepático
<b>PERÍODO V - Semanas 49 a 60</b>	<b>Avaliação: semana 60</b>
Enalapril 5 mg/dia, V.O., em dose única	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina *
<b>PERÍODO VI - Semanas 61 a 72</b>	<b>Avaliação: semana 72</b>
Suspensão do enalapril	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina

**Quadro 1:** Períodos de estudo utilizando bloqueador de adenosina (aminofilina) e inibidor da enzima conversora da angiotensina (enalapril).

\* = durante a 8ª. semana do período de estudo V ( correspondente a semana 56 do estudo) foi realizado novo fluxo plasmático renal com Hippuran® I-131.

### **3.3. *Períodos de Estudo***

A duração do protocolo completo foi de 72 semanas, divididas em seis períodos de 12 semanas. Durante todo o período do estudo, a medicação basal foi mantida, com alterações esporádicas das dosagens, na dependência da necessidade.

Os seis períodos de estudo foram os seguintes:

#### **3.3.1. TEMPO ZERO - Período de Inclusão:**

Obedecidos os critérios de inclusão, o paciente foi no estudo, desde que aceitasse participar do protocolo. Os exames basais realizados foram:

- Hemograma com contagem de reticulócitos
- Creatinina sérica e clearance de creatinina
- Ferro sérico e ferritina sérica
- Eritropoetina sérica
- Potássio sérico
- Cintilografia renal dinâmica com DTPA-99 mtc do rim transplantado.

#### **3.3.2. PERÍODO I - Bloqueador de Adenosina - Fase 1:**

Semanas de 0 a 12.

Foi iniciada a terapêutica com inibidor de adenosina (aminofilina, 8 mg/kg/dia), dividida em três doses diárias, durante 12 semanas. Ao final deste período, foi coletado sangue para realização de hemograma com contagem de reticulócitos, creatinina, potássio, ferritina, eritropoetina e ferro séricos.



### **3.3.3. PERÍODO II - Sem droga - Fase 1:**

Semanas 13 a 24.

Suspensão da aminofilina por 12 semanas, com manutenção das demais drogas utilizadas pelo paciente. Na 24<sup>a</sup>. semana de estudo (12 semanas sem droga), foi realizada nova coleta de sangue para hemograma com contagem de reticulócitos, creatinina sérica, ferro sérico, ferritina, potássio e eritropoetina.

### **3.3.4. PERÍODO III - Bloqueador de Adenosina - Fase 2:**

Semanas 25 a 36.

Após o período de 12 semanas sem tratamento dirigido para a policitemia, foi reintroduzido inibidor de adenosina (aminofilina) na mesma dosagem do período I, por um novo período de 12 semanas. Avaliação clínica e laboratorial foram realizadas na semana 36, utilizando-se os mesmos parâmetros dos períodos anteriores.

### **3.3.5. PERÍODO IV : Sem droga - Fase 2:**

Semanas 37 a 48.

Ao final de 36 semanas de estudo, a aminofilina foi novamente suspensa, e os pacientes reavaliados em relação aos parâmetros do tempo zero, com nova análise de função hepática, renal e nova cintilografia renal dinâmica com DTPA-99mTc, além de determinação de fluxo plasmático renal com Hippuran® marcado com iodo 131.

### **3.3.6. PERÍODO V : Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina:**

Semanas 49 a 60.

Nesta fase do protocolo foi introduzido inibidor de enzima conversora de angiotensina (enalapril), na dose inicial de 5 mg/dia, V.O., por um período de 12 semanas.

As avaliações da função renal através de creatinina sérica, e dos parâmetros hematológicos com hemograma com contagem de reticulócitos, determinação de ferro sérico, ferritina e eritropoetina séricas foram realizadas, neste período, a intervalos regulares de 4 semanas. Esta subdivisão do período de estudo V foi baseada no risco de deterioração de função renal, promovida pelo efeito hemodinâmico dos bloqueadores de enzima conversora de angiotensina.

A análise de fluxo plasmático renal, com I-131-Hippuran®, foi repetida durante a terapêutica com enalapril, na 8<sup>a</sup>. semana de uso da droga.

### **3.3.7. PERÍODO VI: Final do Estudo:**

Semanas 61 a 72.

Ao final de 12 semanas de uso de enalapril, a droga foi suspensa, e o paciente mantido em observação ambulatorial sem droga, por um novo período 12 semanas, quando novamente foram avaliados parâmetros de função renal e hematológicos, além de função hepática.

## ***3.4. Métodos de Avaliação***

### **3.4.1. Parâmetros Hematológicos**

#### ***3.4.1.1. Hemograma:***

O hemograma completo, constando de valores de hemoglobina, hematócrito, total de hemácias, VCM (volume corpuscular médio), HCM ( hemoglobina corpuscular média), total de leucócitos e correspondente diferencial, contagem de plaquetas e

reticulócitos foi realizado em contador automático Coulter Counter ® ,no setor de Hematologia do Laboratório de Patologia Clínica, do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

#### *3.4.1.2. Ferritina Sérica:*

As dosagens de ferritina sérica foram realizadas em amostras previamente colhidas a cada período de estudo, centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos e estocadas a -20°C.

As dosagens foram realizadas no Laboratório da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, de acordo com as instruções do fabricante, utilizando-se o “kit” Stratus® - ferritin fluorometric enzyme Imunoassay- Baxter Diagnostics Inc. Foi empregado o método “sandwich immunoassay”, com valores de normalidade entre 30 e 300 ng/ml para o sexo feminino e, entre 10 e 200 ng/dl, para o masculino.

#### *3.4.1.3. Eritropoetina Sérica*

As amostras de sangue coletadas a cada período de estudo foram centrifugadas a 2.000 rpm por 10 minutos, e o soro resultante foi armazenado a -20°C.

A dosagem de eritropoetina foi realizada através de quimiluminescência, utilizando-se o “kit” Erythropoietin Chemiluminescence Assay- Nichols Institute”.

O imunoensaio de quimiluminescência empregou um composto formado por anticorpo monoclonal de rato e policlonal de carneiro, dirigidos contra EPO humana. A amostra de 100µl de soro foi incubada com a solução de anticorpos e por pérolas revestidas por avidina, por um período de 4 horas, em placas "reaction trays"- Abbott®, e mantidas sob agitação contínua em agitador de placa "Delfia Plateshake"- Pharmacia Wallac®. Após o período de incubação de quatro horas, as amostras foram lavadas com 400 µl de solução tampão, e após nova agitação em placa, por 1 minuto, lavadas em água, por duas vezes, utilizando-se lavador de placa "Quickwash"- Abbott®. Assim, obtivemos

uma ligação: pérolas contendo avidina-anticorpo policlonal-eritropoetina-anticorpo monoclonal. A leitura foi realizada em luminômetro semi-automático "Magic-Lite"- Ciba Corning®, e os valores foram expressos em RLU (unidade de luminescência), convertidos para mU/ml. Foram considerados valores de normalidade aqueles compreendidos entre 5,0 e 17,9 mU/ml.

As determinações de eritropoetina foram realizadas no Laboratório Nobel-R.I.E., Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

### **3.4.2. Avaliação de Função Renal:**

#### *3.4.2.1. Avaliação Laboratorial:*

##### *3.4.2.1.1. Creatinina Sérica:*

As dosagens de creatinina foram realizadas a cada período, através do Método de Jaffé, pela Divisão de Bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica, do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

#### *3.4.2.2. Diagnóstico de Imagem:*

##### *3.4.2. 2.1. Fluxo Plasmático Renal com Hippuran Marcado:*

Após a injeção endovenosa de 50µl de Hippuram I <sup>131</sup>, diluído em 1ml de solução fisiológica, foram colhidas amostras de sangue nos tempos: 20, 30 e 40 minutos. O plasma destas amostras foi separado e a contagem foi realizada em contador de poço. Foram considerados valores normais aqueles entre 250 e 350 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### 3.4.2.2.2. Fluxo Sanguíneo Renal (FSR):

O fluxo sanguíneo renal foi calculado sobre os parâmetros de fluxo plasmático renal e de hematócrito, empregando-se a seguinte fórmula:

$$\text{FSR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{FPR} / (1 - \text{htc})$$

onde: FSR= fluxo sanguíneo renal , FPR= fluxo plasmático renal, htc= hematócrito.

#### 3.4.2.2.3. Resistência Vascular Renal (RVR):

A resistência vascular renal (RVR) foi calculada sobre os parâmetros de pressão arterial média e de fluxo sanguíneo renal, utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{RVR (mmHg/ml/min)} = \text{PAM} / \text{FSR}$$

onde: PAM= pressão arterial média (mmHg), FSR= fluxo sanguíneo renal (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

### 3.4.3. Outros Parâmetros Analisados:

#### 3.4.3.1. Potássio:

As dosagens de potássio foram realizadas, a cada período, através de fotômetro de chama Micronal ® , pela Divisão de Bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

#### 3.4.3.2. Pressão Arterial Média:

Calculada a partir da fórmula:

$$\text{PAM} = \text{PAD} + (\text{PAS} - \text{PAD})/3$$

onde: PAM= pressão arterial média, PAS= Pressão arterial sistólica e PAD= Pressão arterial diastólica.

### ***3.5. Grupos de Estudo***

#### **3.5.1. Grupo A : Estudo completo (aminofilina e enalapril)**

Compreendeu os pacientes que foram avaliados em todos os períodos sequenciais de estudo previamente proposto, completando as 72 semanas de estudo ou seja, utilizaram aminofilina (2 fases) e enalapril em períodos distintos, correspondendo aos períodos de tempo zero ao final do período VI.

Para tal grupo, os períodos analisados foram: tempo zero (basal), final do período I (bloqueador de adenosina I), final do período II (sem droga I), final do período III (bloqueador de adenosina II), final do período IV (sem droga II), final do período V (enalapril) e final do período VI (fim do estudo), todos com duração de 12 semanas. Fluxograma 1.

O objetivo da análise deste grupo era a comparação de resposta de eritropoese a duas diferentes drogas, pelo mesmo indivíduo.

<b>TEMPO ZERO</b>	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina, DTPA, função hepática.
<b>PERÍODO I - Semanas 0 a 12</b>	<b>Avaliação: semana 12</b>
Aminofilina 8 mg/Kg/dia, em 3 tomadas diárias	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina
<b>PERÍODO II - Semanas 13 a 24</b>	<b>Avaliação: semana 24</b>
Sem medicação para policitemia	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina
<b>PERÍODO III - Semanas 25 a 36</b>	<b>Avaliação: semana 36</b>
Aminofilina 8 mg/Kg/dia, em 3 tomadas diárias	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina
<b>PERÍODO IV - Semanas 37 a 48</b>	<b>Avaliação: semana 48</b>
Sem medicação para policitemia	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina, fluxo plasmático renal.DTPA, perfil hepático
<b>PERÍODO V - Semanas 49 a 60</b>	<b>Avaliação: semana 60</b>
Enalapril 5 mg/dia, V.O., em dose única	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina *
<b>PERÍODO VI - Semanas 61 a 72</b>	<b>Avaliação: semana 72</b>
Suspensão do enalapril	Hemograma, creatinina, potássio, ferro sérico, ferritina, eritropoetina

**Quadro 1:** Períodos de estudo completados pelos pacientes do Grupo A

\* = durante a oitava semana do período de estudo V ( correspondente a semana 56 do estudo) foi realizado novo fluxo plasmático renal com I-131-Hippuran®

### 3.5.2. Grupo B: Inibidor de enzima conversora da angiotensina:

Neste grupo, foram incluídos os pacientes que utilizaram inibidor de enzima conversora de angiotensina, compreendendo os do grupo A (períodos de IV a VI), e aqueles que, por algum motivo, não puderam usar a aminofilina, deixando, assim, de preencherem os períodos I a IV do estudo inicialmente proposto.

Os dados analisados neste grupo correspondem a períodos de 4 semanas, que foram denominados: inicial (tempo zero para o grupo que só utilizou enalapril ou período IV do protocolo de estudo para os pacientes do grupo I), Período V enalapril 4 semanas (Per.V.en4), Período V enalapril 8 semanas (Per.V.en8), Período V enalapril 12 semanas (Per.V.en12), e fim de estudo (após 12 semanas sem droga).

Para análise deste grupo, além dos parâmetros hematológicos foram comparados os valores de fluxo plasmático e sanguíneo renais, realizados anteriormente ao estudo e durante a terapêutica com enalapril, na 8<sup>a</sup>. semana de uso da droga (Per.V.en8).

Quadro 2.

Tempo zero ou Período IV *	Período V enalapril 4 semanas (Per.V.en4)	Período V, enalapril 8 semanas (Per.V.en8)	Período V, enalapril 12 semanas (Per.V.en12)	Período VI final do estudo
sem droga	enalapril 5 mg/dia	enalapril 5 mg/dia	enalapril 5 mg/dia	sem droga 12 semanas
Hmg, creat, K+, ferro sérico, ferritina, EPO, fluxo plasmático renal	Hmg, creat, K+, ferro sérico, ferritina, EPO,	Hmg, creat, K+, ferro sérico, ferritina, EPO, fluxo plasmático renal	Hmg, creat, K+, ferro sérico, ferritina, EPO,	Hmg, creat, K+, ferro sérico, ferritina, EPO,

**Quadro 2:** Períodos de estudo do grupo B: Inibidor de enzima conversora de angiotensina



### ***3.6. Análise Estatística:***

A análise estatística foi realizada separadamente para cada protocolo, comparando-se as variáveis de cada período de estudo correspondente. Os valores foram expressos em média e erro padrão, sendo estes os dados comparados.

Para a comparação das médias foi utilizado o teste de ANOVA de testes repetidos. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p < 0,05$ ) o nível de rejeição para a hipótese de nulidade. Quando o nível de significância apresentava evidência, suficientemente forte para a não rejeição da hipótese de nulidade, ou seja,  $p < 0,05$ , foi aplicado o teste de Student-Newman-Keuls, de comparações múltiplas dois a dois, com o intuito de se detectar, de maneira exata, quais os períodos do estudo diferiam significativamente.

Os cálculos foram efetuados empregando-se o programa estatístico GraphPad InStat tm®- GraphPad Software v.2.0.

## *4. Resultados*

### ***Características da População Estudada:***

No período de janeiro de 1984 a dezembro de 1993 foram realizados 400 transplantes renais na Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM UNICAMP). Do total de pacientes, 333 apresentaram acompanhamento superior a 6 meses, representando a população estudada, cujos dados demográficos são apresentados na TABELA POP1.

**TABELA POP1: Dados referentes aos 333 pacientes transplantados renais incluídos no estudo.**

	<b>população global</b>
número de pacientes	333
sexo (masculino : feminino)	225 : 108
idade (anos)	32 ± 9
doador (vivo : cadáver)	169 : 164
ciclosporina (sim : não)	232 : 101
número de transfusões pré transplante	6 ± 2
tempo para normalização do hematócrito (meses)	3 ± 2
doença de base (%) - GNC	121 (36,2%)
- indeterminada	111 (33,3%)
- PNC / NI	32 (9,9%)
- Hipertensão arterial	29 (8,6%)
- Diabetes	12 (3,6%)
- Outros	28 (8,4%)

GNC=glomerulonefrite crônica, PNC=pielonefrite crônica, NI-nefrite intersticial.

Do total de 333 pacientes transplantados renais, a policitemia, caracterizada por hematócrito superior a 51%, foi observada em alguma fase do acompanhamento, em 110 indivíduos (33%). Estes pacientes foram comparados com aqueles que não apresentaram policitemia (grupo controle), em relação a diversos parâmetros (TABELA POP 2). Dentre os parâmetros analisados, verificamos diferença significativa apenas em relação ao sexo, com maior incidência de policitemia em pacientes do sexo masculino. Não foi possível detectar diferença estatisticamente significativa para os outros parâmetros estudados: número de transfusões sanguíneas prévias, doença de base, tempo necessário para a normalização do hematócrito ou da utilização ou não de ciclosporina como droga imunossupressora.

**TABELA POP2:** Comparação entre os dados relativos aos pacientes que desenvolveram policitemia com os pacientes transplantados renais do grupo controle.

	<b>pacientes com policitemia</b>	<b>grupo controle</b>	<b>p</b>
número de pacientes	110	223	
sexo (masc:fem)	89 : 21	136 : 87	<0,05
idade (anos)	33 ± 9	30 ± 9	n.s.
doador (vivo : cadáver)	62 : 48	107 : 116	n.s.
ciclosporina (sim:não)	76 : 34	156 : 67	n.s.
número de transfusões	6 ± 2	6 ± 3	n.s.
hematócrito normal (meses)	2 ± 1	3 ± 2	n.s.
doença de base			
- GNC	38 (34,5%)	84 (37,7%)	
- indeterminada	44 (40,0%)	67 (30,0%)	
- PNC/NI	8 (7,3%)	24 (10,8%)	
- Hipertensão arterial	12 (10,9%)	18 (8,1%)	
- Diabetes	5 (4,5%)	7 (3,1%)	
-Outros	3 (2,7%)	23 (10,3%)	

GNC=glomerulonefrite crônica. PNC=pielonefrite crônica.NI= nefrite intersticial.  
n.s.=p>0.05 (Chi-square test/Fisher)

Do total de 110 pacientes que desenvolveram policitemia em alguma fase do seguimento, 27 foram incluídos no presente estudo. Os demais pacientes foram excluídos por apresentarem policitemia transitória (n=29), policitemia associada ao uso de diurético (n=24), déficit de função renal (n=6), doença hepática (n=4), glomerulonefrite pós-transplante associada com policitemia (n=4), suspeita de estenose de artéria renal (n=2) e impossibilidade de participar do estudo (n=14).

A amostra de 27 pacientes com policitemia, incluídos no estudo, apresentava as seguintes características. TABELA POP3

**TABELA POP3:** Comparação entre pacientes com policitemia pós-transplante renal (PPTx) incluídos no grupo de estudo x total de pacientes transplantados renais com PPTx.

	<b>transplantados renais com policitemia</b>	<b>pacientes do protocolo de estudo</b>	<b>p</b>
número de pacientes	110	27	
sexo (masculino:feminino)	89 : 21	22 : 5	n.s.
idade (anos)	33 ± 9	32 ± 6	n.s.
número de transfusões	6 ± 2	6 ± 1	n.s.
hematócrito normal (meses)	2 ± 1	2 ± 1	n.s.
doador vivo :cadáver	62 : 48	12 : 15	n.s.
ciclosporina (sim : não)	76 : 36	21 : 6	n.s.

Os diagnósticos de IRC dos pacientes que participaram do protocolo de estudo foram: glomerulonefrite crônica (n=17), hipertensão arterial sistêmica (n=2), *Diabetes mellitus* (n=1), lúpus eritematoso sistêmico (n=1) e causa indeterminada (n=6). Vinte e um pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica antes do transplante, sendo que, destes, 18 necessitaram de drogas hipotensoras durante o protocolo de estudo. Nenhum dos pacientes do protocolo de estudo havia sido submetido à nefrectomia dos rins primitivos, bem como nenhum deles era tabagista.

Estes 27 pacientes, que concordaram em participar do estudo, foram subdivididos em dois grupos:

### ***GRUPO A: Aminofilina e Enalapril:***

Fizeram parte do grupo A, 17 pacientes transplantados renais, que realizaram o estudo completo, ou seja, receberam tratamento com aminofilina por dois períodos e enalapril por um período, todos com duração de 12 semanas, intercalados por períodos sem tratamento, também de 12 semanas, conforme esquema abaixo:

- tempo zero            sem medicação
- período I            12 semanas de aminofilina na dose de 8 mg/Kg/dia
- período II            12 semanas sem aminofilina
- período III           segundo período de 12 semanas com aminofilina(8mg/kg/dia)
- período IV           12 semanas sem droga
- período V           12 semanas com enalapril na dose de 5 mg/dia
- período VI           12 semanas após suspensão do enalapril.

### ***GRUPO B: Enalapril***

Este grupo foi composto por 10 pacientes que receberam apenas enalapril durante 12 semanas. Tais pacientes não receberam aminofilina por terem apresentado algum tipo de reação colateral à droga, como intolerância gástrica ou taquicardia.

Para análise do efeito do enalapril sobre a policitemia, este grupo foi ampliado para 27 pacientes, com a inclusão dos dados relativos aos 17 pacientes do grupo A, tratados com enalapril 12 semanas após o término da aminofilina.

***RESULTADOS DO GRUPO A: AMINOFILINA E ENALAPRIL***

## 4.1. ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

### 4.1.1. Valores de hemoglobina

Não observamos diferenças estatisticamente significantes nos níveis de hemoglobina durante os períodos de tratamento com aminofilina ou após a sua suspensão. Com a introdução do inibidor de enzima conversora de angiotensina (enalapril), doze semanas após o término da aminofilina, verificamos redução progressiva e significativa dos níveis de hemoglobina (período V). Após 12 semanas da suspensão do enalapril (período VI), houve nova elevação nos níveis de hemoglobina, porém, não atingindo os níveis observados no início do tratamento. ( $p < 0.05$ ) TABELA A1, figura A1.

**TABELA A1** :Valores de Hemoglobina (g/dl) durante os períodos do estudo completo

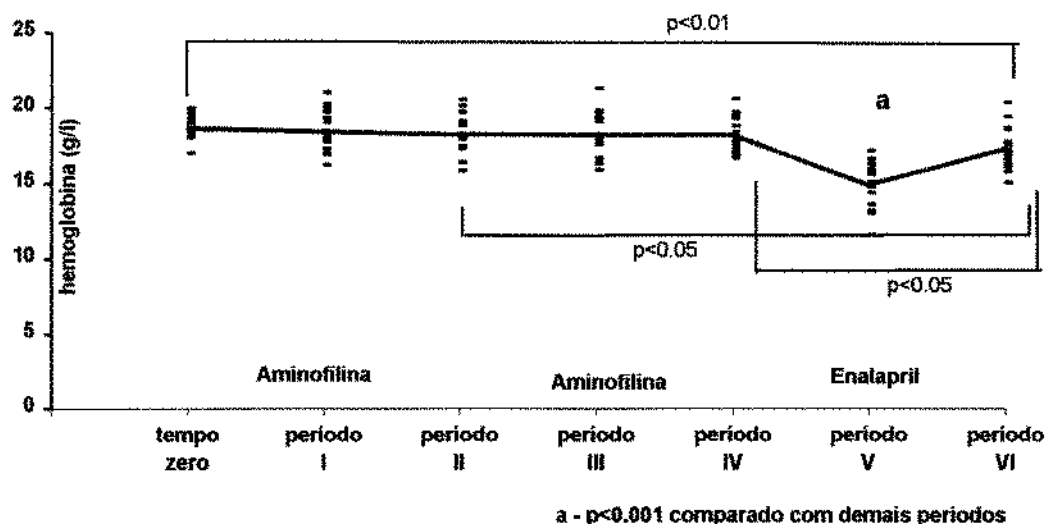
	Média ± Erro padrão	Variação	p
TEMPO ZERO	18.7 ± 0.2	17.0 - 19.9	n.s.
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	18.5 ± 0.3	16.2 - 21.0	n.s.
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	18.3 ± 0.3	15.8 - 20.5	n.s.
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	18.3 ± 0.3	15.9 - 21.3	n.s.
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	18.3 ± 0.3	16.7 - 20.6	n.s.
FIM PERÍODO V (enalapril)	14.9 ± 0.4	11.6 - 17.2	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	17.4 ± 0.3	15.1 - 20.4	b,c

a-  $p < 0.001$  em relação aos demais períodos estudados (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

b-  $p < 0.05$  com períodos II e IV (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

c-  $p < 0.01$  em relação ao tempo zero (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

ns-  $p > 0.05$  (ANOVA e Student Newman-Keuls)



**FIGURA A1**:Valores de Hemoglobina (g/dl) durante os períodos do estudo completo



#### 4.1.2. Valores de Hematócrito

A análise dos valores de hematócrito, durante os períodos de estudo, mostrou o mesmo comportamento dos valores de hemoglobina, ou seja, níveis estáveis durante os períodos com e sem aminofilina, com redução significativa após a introdução do inibidor de enzima conversora de angiotensina. TABELA A2, figura A2.

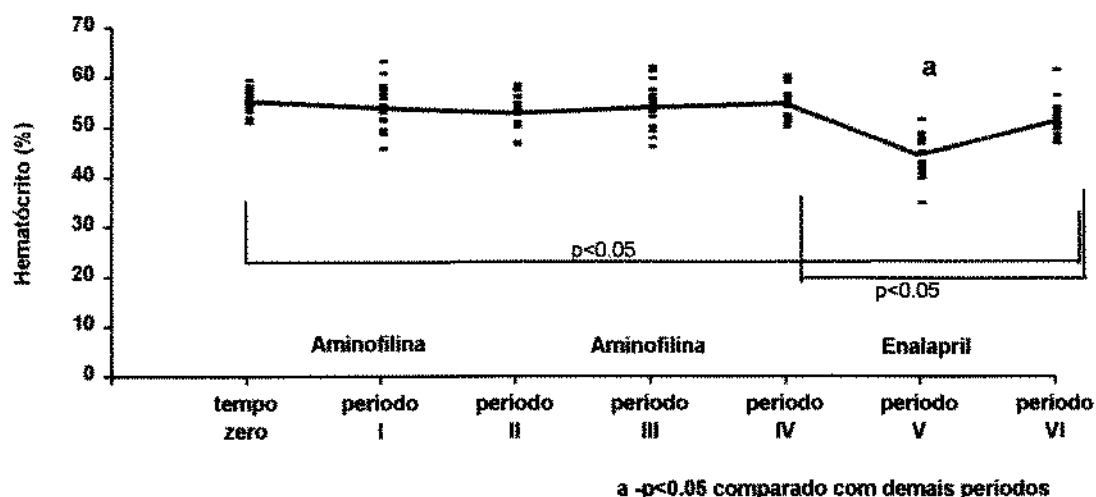
**TABELA A2:** Valores de hematócrito (%) durante os períodos do estudo completo.

	Média ± Erro padrão	Variação	p
TEMPO ZERO	55.4 ± 0.6	50.9 - 59.3	n.s.
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	54.1 ± 1.1	45.7 - 63.1	n.s.
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	53.1 ± 0.9	46.4 - 58.4	n.s.
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	54.2 ± 1.1	46.1 - 62.0	n.s.
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	55.0 ± 0.8	50.2 - 60.4	n.s.
FIM PERÍODO V (enalapril)	44.7 ± 1.0	35.0 - 51.6	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	51.5 ± 0.9	46.8 - 61.7	b

a-p < 0.001 em relação aos períodos anteriores (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

b-p < 0,05 com tempo zero e fim do período IV (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

ns- p>0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



[GAF1] **FIGURA A2:** Valores de Hematócrito (%) nos períodos do estudo completo

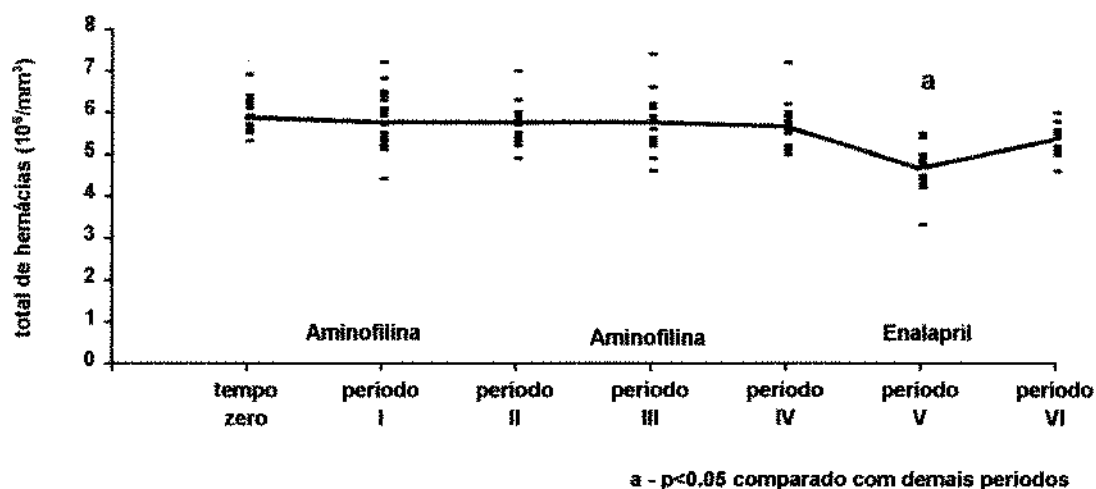
### 4.1.3. Total de Hemácias

A avaliação da contagem global de hemácias não demonstrou variação significativa até o final do período IV, ou seja, a utilização de aminofilina e a sua suspensão por períodos de 12 semanas não causaram alteração no total de glóbulos vermelhos circulantes. Entretanto, notamos queda significativa no número de eritrócitos após 12 semanas de uso contínuo de enalapril (período V). Após a suspensão do inibidor de enzima conversora (período VI, 12 semanas sem enalapril) verificamos recuperação significativa da população de hemácias circulantes ( $p < 0.01$  com período V), atingindo os níveis observados anteriormente à administração do enalapril. TABELA A3, Figura A3.

**TABELA A3** : Total de glóbulos vermelhos ( $\times 10^6 / \text{mm}^3$ ) nos períodos do estudo completo

	Média $\pm$ Erro padrão	Varição	p
TEMPO ZERO	$5.9 \pm 0.1$	5.3 - 6.9	n.s.
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	$5.8 \pm 0.2$	4.4 - 7.2	n.s.
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	$5.7 \pm 0.1$	4.9 - 7.0	n.s.
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	$5.8 \pm 0.2$	4.6 - 7.4	n.s.
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	$5.7 \pm 0.1$	5.0 - 7.2	n.s.
FIM PERÍODO V (enalapril)	$4.7 \pm 0.1$	3.3 - 5.5	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	$5.4 \pm 0.1$	4.6 - 6.0	ns

a-  $p < 0.01$  em relação aos demais períodos estudados (ANOVA e Student-Newman-Keuls)  
n.s.-  $p > 0.05$  (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA A3**: Total de glóbulos vermelhos ( $\times 10^6 / \text{mm}^3$ ) nos períodos do estudo completo

#### 4.1.4. Número absoluto de reticulócitos

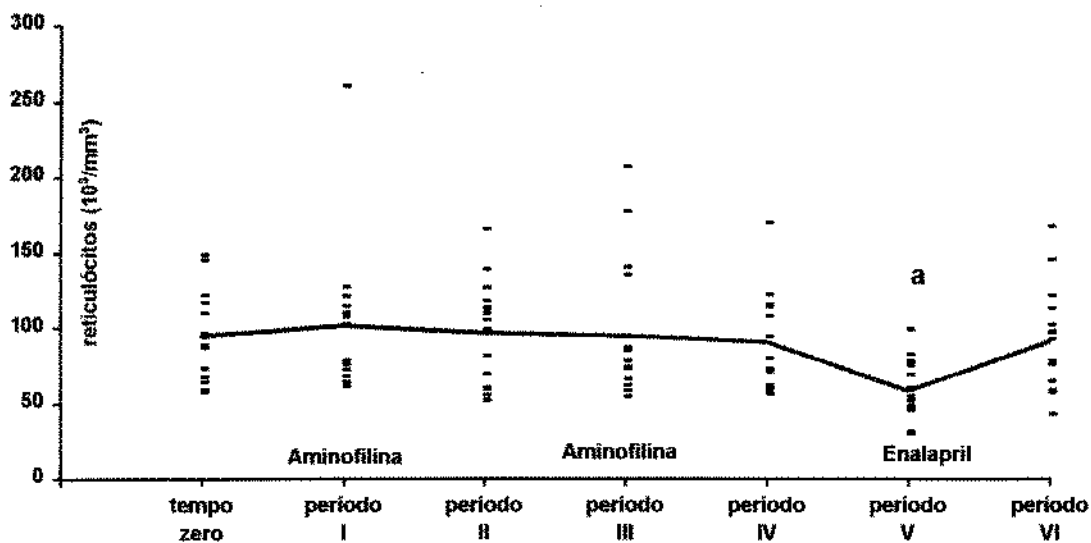
O comportamento do número absoluto de reticulócitos acompanhou a redução dos outros parâmetros hematológicos durante o uso de enalapril, ocorrendo recuperação após a suspensão da droga. Não observamos alterações significativas no total de reticulócitos com a utilização da aminofilina. TABELA A4, figura A4.

**TABELA A4:** Número absoluto de reticulócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) nos períodos do estudo completo.

	Média $\pm$ Erro padrão	Varição	p
TEMPO ZERO	95.5 $\pm$ 7.7	57.0 - 148.4	ns
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	102.3 $\pm$ 12.8	61.0 - 260.0	ns
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	97.6 $\pm$ 8.8	51.3 - 165.3	ns
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	95.9 $\pm$ 11.2	54.0 - 207.4	ns
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	91.3 $\pm$ 7.8	56.0 - 170.0	ns
FIM PERÍODO V (enalapril)	59.4 $\pm$ 4.5	29.4 - 99.0	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	92.0 $\pm$ 8.0	42.4 - 168.0	ns

a- p < 0.05 comparado com os outros períodos (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

n.s.- p > 0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



a - p < 0.05 comparado com demais períodos

**FIGURA A4:** Número absoluto de reticulócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) períodos do estudo completo

#### 4.1.5. Hemoglobina corpuscular média (HCM) e Volume corpuscular médio (VCM)

Apesar da redução nos níveis do hematócrito, da hemoglobina, do total de hemácias e da contagem de reticulócitos, durante a utilização do enalapril, esta diminuição ocorreu sem alteração significativa, tanto dos valores de hemoglobina corpuscular média (HCM), como do volume corpuscular médio (VCM) dos eritrócitos, que mantiveram-se sempre dentro dos índices da normalidade. Assim, não observamos variações nos valores de HCM e VCM em nenhum dos períodos de estudo. TABELA A5

**TABELA A5:** Hemoglobina corpuscular média (HCM) e Volume corpuscular médio (VCM) nos diversos períodos do estudo completo

	Hemoglobina corpuscular média (pg)	Volume corpuscular médio (fl)
TEMPO ZERO	31.6 ± 0.5	93.4 ± 1.1
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	31.7 ± 0.6	92.3 ± 1.5
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	31.9 ± 0.6	92.5 ± 1.5
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	31.8 ± 0.5	94.5 ± 1.6
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	32.0 ± 0.6	95.1 ± 1.4
FIM PERÍODO V (enalapril)	31.7 ± 0.5	94.9 ± 1.2
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	31.9 ± 0.5	93.9 ± 1.2

Valores apresentados em média ± erro padrão.ns - p>0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

#### 4.1.6. Total de Leucócitos e Contagem de Plaquetas.

Os valores globais de leucócitos e de plaquetas mantiveram-se estáveis, tanto durante o tratamento com aminofilina, como com a utilização de enalapril ou nos períodos de estudo sem droga. TABELA A6.

**TABELA A6 :** Total de leucócitos ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ ) e contagem global de plaquetas ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ ) durante os períodos do estudo completo.

	Leucócitos	Plaquetas
TEMPO ZERO	7.1 ± 0.4	182.0 ± 7.8
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	7.1 ± 0.5	185.4 ± 8.4
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	7.1 ± 0.4	184.9 ± 9.1
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	7.5 ± 0.5	174.6 ± 11.5
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	6.8 ± 0.3	170.1 ± 6.1
FIM PERÍODO V (enalapril)	6.8 ± 0.4	184.5 ± 9.7
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	7.4 ± 0.5	188.1 ± 8.7

Valores apresentados como média ± erro padrão.ns- p>0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

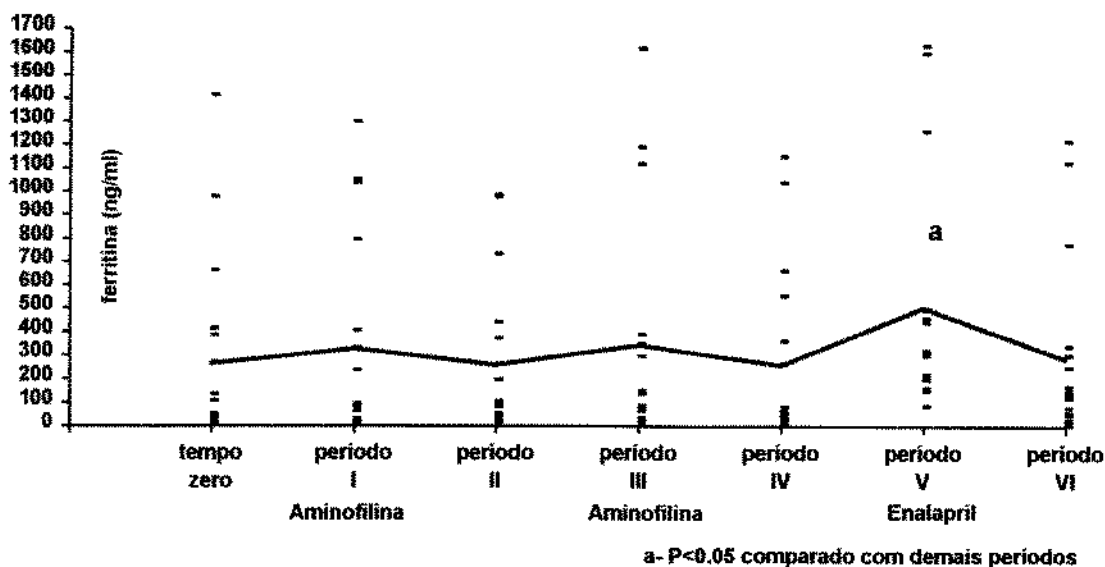
#### 4.1.7. Ferritina sérica

A análise dos estoques de ferro, através da dosagem de ferritina sérica, demonstrou elevação de seus valores durante o período V (após 12 semanas de utilização de enalapril), com redução dos estoques após a sua suspensão. Assim, o comportamento da ferritina foi inversamente proporcional à variação dos valores de hematócrito, hemoglobina, total de hemácias e de reticulócitos. TABELA A7, figura A7.

**TABELA A7** : Ferritina sérica nos períodos do estudo completo

	Média ± Erro padrão	Variação	p
TEMPO ZERO	268.2 ± 97.6	4.8 - 1413.0	ns
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	331.9 ± 104.6	10.2 - 1297.1	ns
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	261.6 ± 80.6	14.4 - 985.0	ns
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	348.7 ± 117.6	13.1 - 1616.0	ns
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	263.4 ± 89.7	11.0 - 1150.0	ns
FIM PERÍODO V (enalapril)	508.4 ± 119.4	86.0 - 1630.0	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	290.2 ± 92.2	3.5 - 1220.0	ns

a p<0.01 comparado com demais períodos (ANOVA e Student-Newman-Keuls)  
n.s.- p>0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA A7:** Valores de ferritina sérica (ng/ml) nos períodos do estudo completo.

#### 4.1.8. Ferro sérico

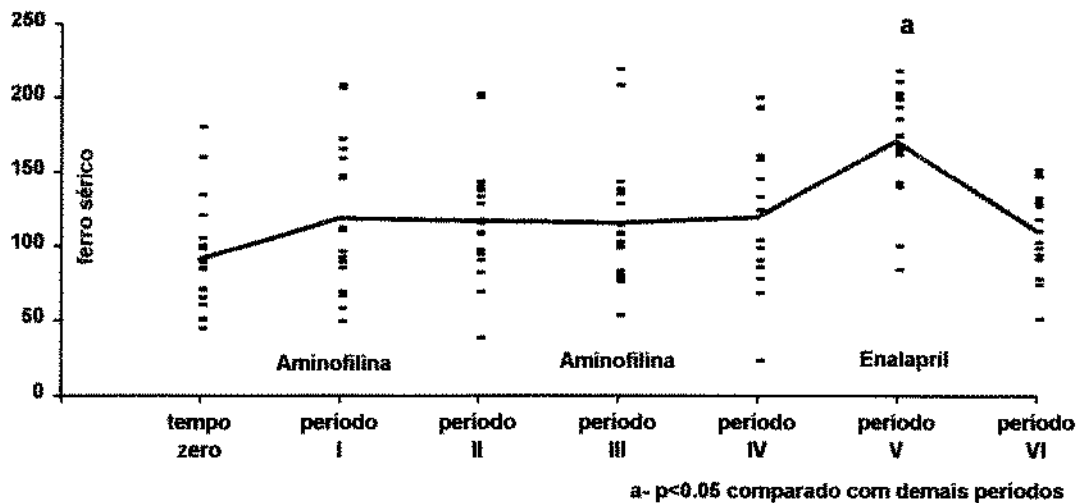
A análise dos valores de ferro sérico apresentou as mesmas características dos índices da ferritina, ou seja, níveis estáveis com a utilização de aminofilina, e nos períodos de sua suspensão. Após a introdução do enalapril, observamos elevação significativa dos níveis séricos de ferro. Houve retorno do ferro sérico aos valores anteriormente observados, 12 semanas após a suspensão do iECA. TABELA A8, figura A8.

**TABELA A8** : Valores de ferro sérico nos diversos períodos do estudo completo.

	Média ± Erro padrão	Varição	p
TEMPO ZERO	92.1 ± 9.3	44.0 - 180.0	n.s.
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	119.3 ± 12.3	49.0 - 208.0	n.s.
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	117.8 ± 10.1	38.0 - 202.0	n.s.
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	118.1 ± 10.7	53.0 - 219.0	n.s.
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	120.3 ± 12.0	23.0 - 200.0	n.s.
FIM PERÍODO V (enalapril)	171.9 ± 9.1	84.0 - 218.0	<b>a</b>
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	111.9 ± 7.3	51.0 - 152.0	n.s.

a - p<0.01 comparado com demais períodos (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

n.s. - p>0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA A8:** ferro sérico nos períodos de estudo no grupo com aminofilina e enalapril

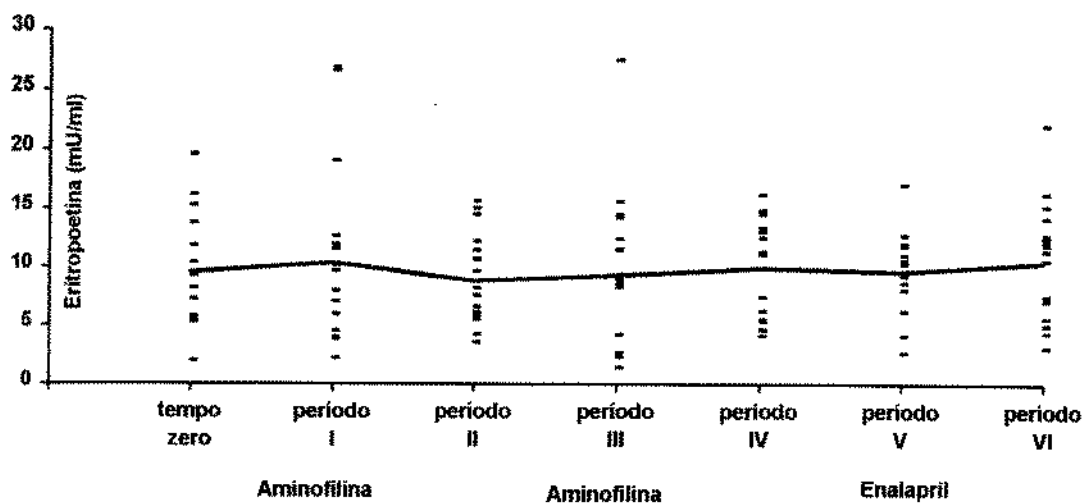
#### 4.1.9. Eritropoetina sérica

Não observamos diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de eritropoetina durante todos os períodos de estudo, quer com a utilização de aminofilina, quer com o tratamento com enalapril. TABELA A9, figura A9.

**TABELA A9** : Eritropoetina sérica (mU/ml) nos diversos períodos do estudo completo

	Média ± Erro padrão	Variação	p
TEMPO ZERO	9.6 ± 1.1	2.0 - 19.6	ns
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	10.4 ± 1.8	<1.4 - 26.8	ns
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	8.9 ± 1.0	3.5 - 15.6	ns
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	9.4 ± 1.6	1.4 - 27.5	ns
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	9.9 ± 1.1	<1.4 - 16.2	ns
FIM PERÍODO V (enalapril)	9.7 ± 0.8	2.7 - 17.1	ns
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	10.5 ± 1.2	3.1 - 22.1	ns

ns = p > 0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA A9:** Eritropoetina sérica (mU/ml) nos períodos do estudo completo.

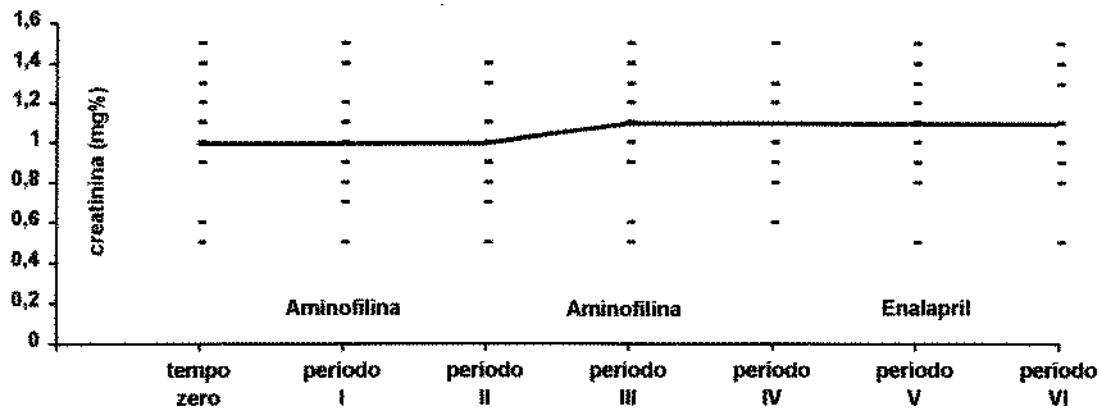
## 4.2. Creatinina sérica

A avaliação da função renal, realizada através da dosagem sérica de creatinina, também não apresentou alteração significativa com a utilização de aminofilina ou de enalapril. TABELA A10, figura A10.

**TABELA A10:** Creatinina sérica (mg%) nos diversos períodos do estudo completo.

	Média ± Erro padrão	Varição	p
TEMPO ZERO	1.0 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	1.0 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	1.0 ± 0.1	0.5 - 1.4	ns
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	1.1 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	1.1 ± 0.1	0.6 - 1.5	ns
FIM PERÍODO V (enalapril)	1.1 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	1.1 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns

ns- p>0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA A10:** Creatinina sérica (mg%) nos diversos períodos do estudo completo.



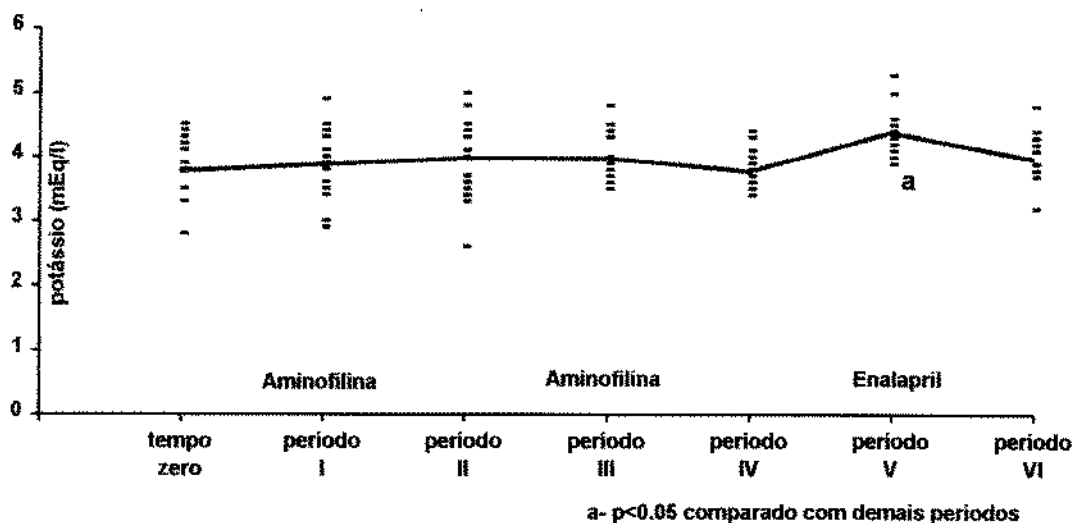
### 4.3. Potássio sérico

A análise dos valores séricos de potássio demonstrou aumento significativo durante a utilização do enalapril, porém, ainda dentro dos valores da normalidade. Após a suspensão da droga foi observada redução para os valores basais. Não verificamos variações estatisticamente significantes nos níveis séricos de potássio durante os períodos de tratamento com aminofilina. TABELA A11, figura A11.

**TABELA A11** :Níveis séricos de potássio (mEq/l) durante os períodos do estudo completo.

	Média ± Erro padrão	Varição	p
TEMPO ZERO	3.8 ± 0.1	2.8 - 4.5	ns
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	3.9 ± 0.1	2.9 - 4.9	ns
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	4.0 ± 0.1	2.6 - 5.0	ns
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	4.0 ± 0.1	3.5 - 4.8	ns
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	3.8 ± 0.1	3.4 - 4.4	ns
FIM PERÍODO V (enalapril)	4.4 ± 0.1	3.9 - 5.3	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	4.0 ± 0.1	3.2 - 4.8	ns

a - p < 0,01 comparado com demais períodos (ANOVA e Student-Newman Keuls)  
 ns - p > 0,05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls).



**FIGURA A11:** Níveis séricos de potássio durante os diversos períodos de estudo

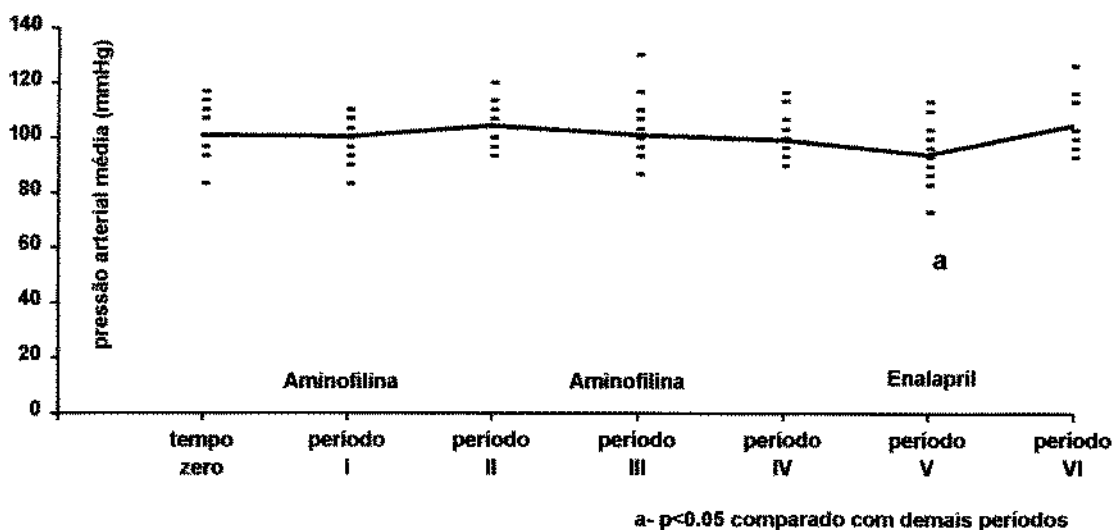
#### 4.4. Pressão arterial média

A utilização do inibidor da enzima conversora de angiotensina cursou com redução significativa dos níveis pressóricos em comparação com os outros períodos do estudo. Ocorreu nova elevação dos níveis pressóricos, 12 semanas após a suspensão da droga, atingindo valores semelhantes aos observados anteriormente. TABELA A12, figura A12.

**TABELA A12** : Pressão arterial média (mmHg) nos períodos do estudo completo.

	Média ± Erro padrão	Varição	p
TEMPO ZERO	101.4 ± 2.2	83.3 - 116.7	ns
FIM PERÍODO I (aminofilina - fase I)	100.8 ± 1.8	83.3 - 110.0	ns
FIM PERÍODO II (sem droga - fase I)	104.9 ± 1.8	93.3 - 120.0	ns
FIM PERÍODO III (aminofilina - fase II)	101.6 ± 2.0	86.7 - 116.7	ns
FIM PERÍODO IV (sem droga - fase II)	100.0 ± 2.1	90.0 - 116.7	ns
FIM PERÍODO V (enalapril)	94.7 ± 2.3	73.3 - 113.3	a
FIM PERÍODO VI (sem droga - fase III)	105.3 ± 2.5	93.3 - 126.7	ns

a - p < 0.05 comparado com demais períodos (ANOVA e Student-Newman-Keuls)  
 ns. p > 0.05 (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA A12:** Pressão arterial média (mmHg) durante os períodos do estudo completo.

#### 4.5. RESUMO DOS RESULTADOS DO GRUPO COMPLETO (Aminofilina e Enalapril)

Não observamos variações estatisticamente significantes em nenhum dos parâmetros estudados durante a utilização de aminofilina. Com a introdução do iECA verificamos: redução dos níveis de hemoglobina, hematócrito, total de hemácias, número absoluto de reticulócitos e pressão arterial média; além de elevação dos níveis de ferritina, ferro sérico e potássio sérico. Tais parâmetros retornaram aos valores anteriores, 12 semanas após a suspensão do enalapril. Durante todos os períodos do estudo, os índices de VCM, HCM, total de leucócitos e de plaquetas, eritropoetina e creatinina séricas, mantiveram-se inalterados. TABELA A12.

**TABELA A12:** Resumo dos resultados dos parâmetros analisados nos diversos períodos do estudo completo (aminofilina e enalapril)

tempo	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
zero	Aminofilina	Sem droga	Aminofilina	Sem droga	Enalapril	Sem droga
hemoglobina	=	=	=	=	↓	↑
hematócrito	=	=	=	=	↓	↑
eritrócitos	=	=	=	=	↓	↑
reticulócitos	=	=	=	=	↓	↑
VCM	=	=	=	=	=	=
HCM	=	=	=	=	=	=
leucócitos	=	=	=	=	=	=
plaquetas	=	=	=	=	=	=
ferritina	=	=	=	=	↑	↓
ferro sérico	=	=	=	=	↑	↓
eritropoetina	=	=	=	=	=	=
creatinina	=	=	=	=	=	=
potássio	=	=	=	=	↑	↓
PAM	=	=	=	=	↓	↑

↑ - aumento significativo em relação ao período anterior

↓ - redução significativa em relação ao período anterior

= - valor inalterado em relação ao período anterior

**GRUPO B: INIBIDOR DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ENALAPRIL)**

Este grupo compreendeu 27 pacientes que utilizaram enalapril durante 12 semanas. Destes, 10 usaram apenas enalapril, por terem cursado com intolerância gástrica à aminofilina nos primeiros períodos de estudo.

Os demais pacientes (n=17), correspondiam àqueles que utilizaram enalapril, por 12 semanas, após o término do tratamento com aminofilina.

## 4.6. PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

### 4.6.1. Hemoglobina

Após a introdução do inibidor de enzima conversora de angiotensina, observamos redução significativa dos valores de hemoglobina a partir da 4<sup>a</sup> semana de uso regular da droga (Período V, iECA 4), atingindo seus menores índices após 12 semanas. Houve elevação dos valores de hemoglobina, após 12 semanas sem enalapril, porém, ainda em níveis inferiores aos do início desta fase do estudo (período IV). TABELA B1, figura B1.

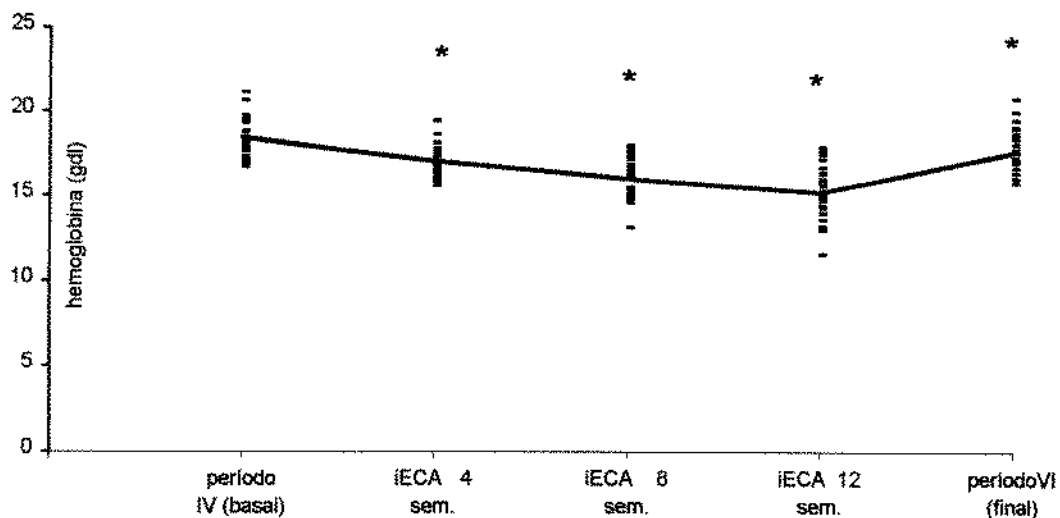
**TABELA B1:** Valores de hemoglobina (g/l) nos diversos períodos do estudo com enalapril.

	Média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV (basal)	18.5 ± 0.2	16.7 - 21.1	
ENALAPRIL 4 semanas	17.1 ± 0.2	15.6 - 19.4	a
ENALAPRIL 8 semanas	16.1 ± 0.2	13.1 - 18.0	a,b
ENALAPRIL 12 semanas	15.3 ± 0.3	11.6 - 17.9	a,b,c
PERÍODO VI (final)	17.7 ± 0.3	15.1 - 20.8	a,b,c,d

a: p<0.01 comparado com período IV.

b: p<0.01 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.01 comparado com enalapril 8 semanas. d: p<0.01 comparado com enalapril 12 semanas



\* p<0.05 entre todos os períodos comparados

**FIGURA B1:** Valores de hemoglobina (g/dl) nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora de angiotensina.

#### 4.6.2. Hematócrito

Os valores de hematócrito apresentaram queda persistente e significativa a partir da 4ª semana de utilização de enalapril (5 mg/dia), atingindo os menores índices após 12 semanas de tratamento. Após a suspensão da droga, por um período de 12 semanas, observamos recuperação dos valores de hematócrito a níveis semelhantes àqueles da 4ª semana de tratamento, porém, significativamente inferiores aos do período basal sem droga (período IV). TABELA B2, figura B2.

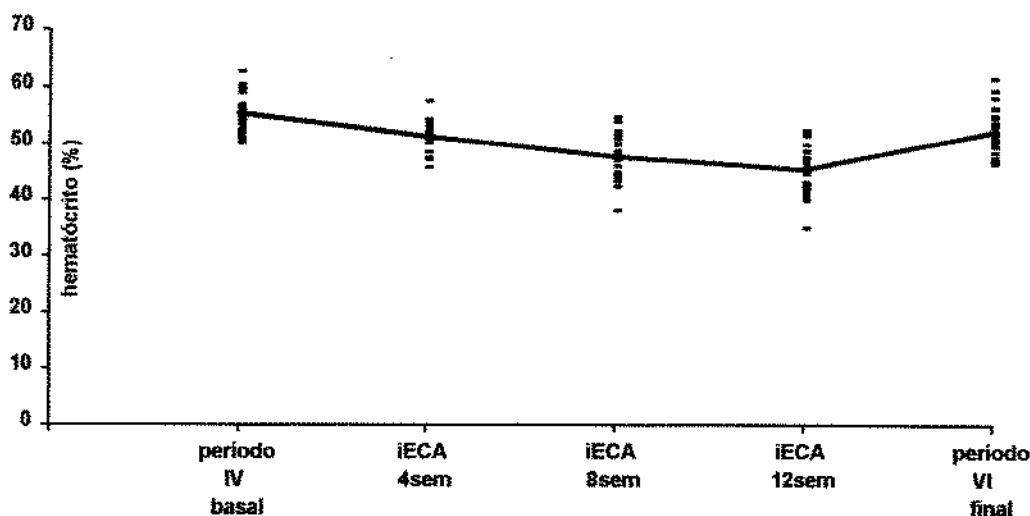
**TABELA B2:** Valores de hematócrito (%) nos diversos períodos do estudo com enalapril.

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV ( basal)	55.6 ± 0.6	50.2 - 62.7	
ENALAPRIL 4 semanas	51.6 ± 0.5	45.8 - 57.6	a
ENALAPRIL 8 semanas	48.0 ± 0.7	38.1 - 54.9	a,b
ENALAPRIL 12 semanas	45.7 ± 0.8	35.0 - 52.6	a,b,c
PERÍODO VI (final)	52.6 ± 0.7	46.6 - 61.7	a,c,d

a: p<0.01 comparado com período IV.

b:p<0.01 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.01 comparado com enalapril 8 semanas. d:p<0.01 comparado com enalapril 12 semanas



À exceção da comparação dos períodos iECA 4 e final, todos os períodos comparados são estatisticamente diferentes entre si (p<0.01)

**FIGURA B2:** Valores de hematócrito(%) nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora de angiotensina.

#### 4.6.3. Total de hemácias

A análise da contagem global de hemácias demonstra uma acentuada redução já na 4ª semana de utilização do iECA. Tal redução foi progressiva até a 12ª semana de tratamento com enalapril. Após a suspensão da droga, verificamos que o número total de hemácias sofreu recuperação em 12 semanas, atingindo níveis semelhantes aos observados na 4ª semana de tratamento (período V, iECA 4 semanas), porém, ainda inferiores aos do início do estudo com enalapril (período IV). TABELA B3, figura B3.

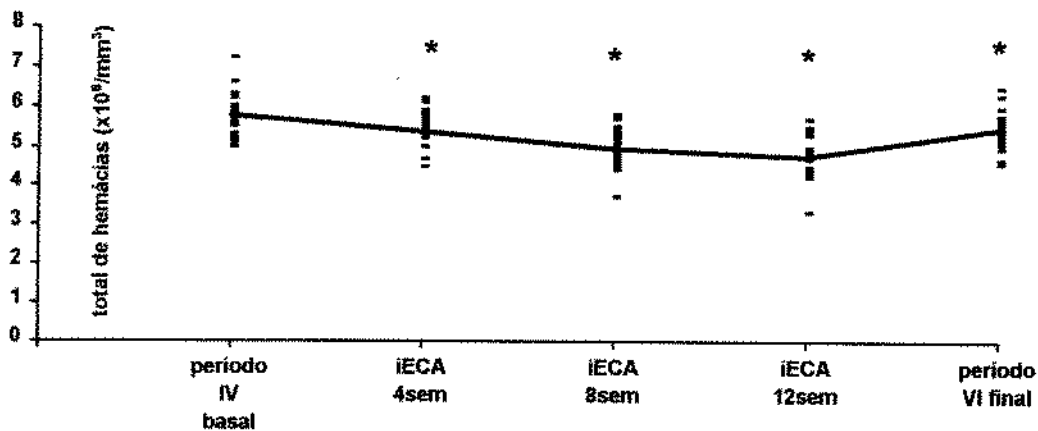
**TABELA B3.** Total de hemácias ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) nos diversos períodos de estudo com enalapril.

	média $\pm$ erro padrão	variação	p
PERÍODO IV (basal)	$5.8 \pm 0.1$	5.0 - 7.2	
ENALAPRIL 4 semanas	$5.4 \pm 0.1$	4.5 - 6.2	a
ENALAPRIL 8 semanas	$5.0 \pm 0.1$	3.7 - 5.8	a, b
ENALAPRIL 12 semanas	$4.8 \pm 0.1$	3.3 - 5.7	a,b,c
PERÍODO VI (final)	$5.5 \pm 0.1$	4.6 - 6.5	a,c,d

a:  $p < 0.05$  comparado com período IV.

b:  $p < 0.05$  comparado com enalapril 4 semanas.

c:  $p < 0.05$  comparado com enalapril 8 semanas. d:  $p < 0.05$  comparado com enalapril 12 semanas



\*  $p < 0.05$  entre todos os períodos comparados, exceto para período VI (final) versus iECA 4 ( $p > 0.05$ )

FI

**GURA B3.** Total de hemácias ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) nos diversos períodos de estudo com enalapril.

#### 4.6.4. Número absoluto de reticulócitos

Observamos redução significativa nos níveis de reticulócitos após 4 semanas de tratamento com enalapril, e que se mantiveram estáveis até o final das 12 semanas de uso da droga. Após 12 semanas da suspensão do enalapril, verificamos aumento significativo dos níveis de reticulócitos, atingindo valores semelhantes aos do início do estudo. TABELA B4, figura B4.

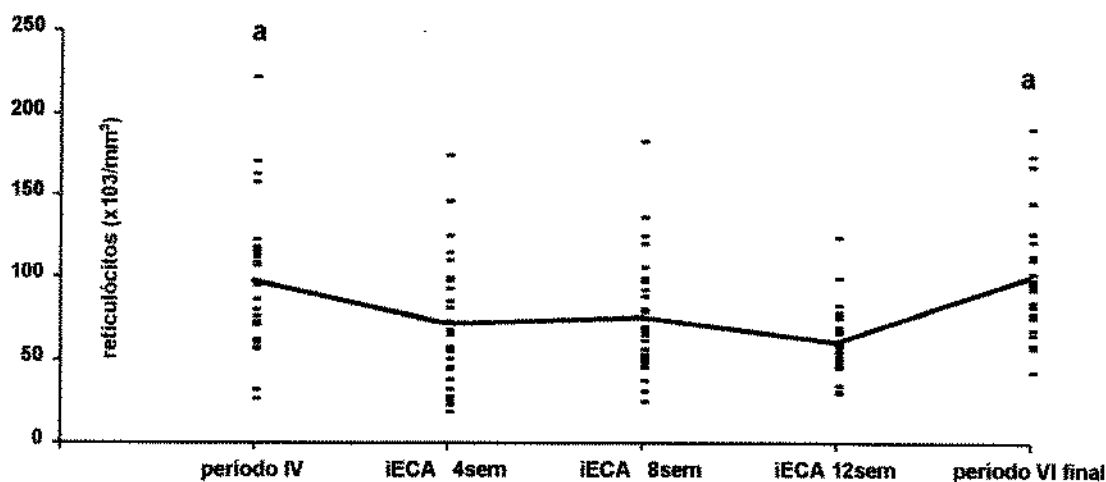
TABELA B4. Número absoluto de reticulócitos(/mm<sup>3</sup>) nos diversos períodos do estudo com enalapril.

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV	98.1 ± 8.6	26.0 - 222.3	
ENALAPRIL 4 semanas	72.1 ± 7.4	18.0 - 174.0	a
ENALAPRIL 8 semanas	76.0 ± 6.8	24.5 - 182.4	a
ENALAPRIL 12 semanas	61.2 ± 3.9	29.4 - 124.2	a
PERÍODO VI	100.8 ± 7.1	42.4 - 191.3	b,c,d

a: p<0.01 comparado com período IV.

b:p<0.01 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.01 comparado com enalapril 8 semanas. d:p<0.01 comparado com enalapril 12 semanas



a p<0.5 comparado com períodos iECA 4sem, iECA 8 sem e iECA 12 semanas.

FIGURA B4: Número absoluto de reticulócitos (/mm<sup>3</sup>) nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora da angiotensina.



#### 4.6.5. Hemoglobina corpuscular média (HCM) e Volume corpuscular médio (VCM)

Não notamos diferenças estatisticamente significantes nos valores de hemoglobina corpuscular média (HCM) e de volume corpuscular médio (VCM), durante todos do períodos de tratamento com iECA ou após 12 semanas da sua suspensão.

TABELA B5.

**TABELA B5** :Hemoglobina corpuscular média (HCM) e Volume Corpuscular médio (VCM) durante os períodos de estudo com inibidor de enzima conversora da angiotensina.

	Hemoglobina corpuscular média (pg)	Volume corpuscular médio (fl)
PERÍODO IV	31.8 ± 0.5	94.7 ± 1.2
ENALAPRIL 4 semanas	31.7 ± 0.4	95.7 ± 1.2
ENALAPRIL 8 semanas	31.9 ± 0.4	95.2 ± 1.0
ENALAPRIL 12 semanas	32.0 ± 0.4	95.4 ± 1.0
PERÍODO VI	31.9 ± 0.4	94.3 ± 1.0

OBS.: valores expressos em média ± erro padrão.

p >0.05 para todos os períodos estudados.(ANOVA e Student-Newman-Keuls)

#### 4.6.6. Total de leucócitos e Contagem global de plaquetas

Os valores globais de leucócitos e de plaquetas mantiveram-se estáveis durante o estudo, tanto com a utilização de enalapril como após a sua suspensão. TABELA B6.

**TABELA B6**:Total de leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) e contagem global de plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) em relação aos diversos períodos de estudo.

	leucócitos	plaquetas
PERÍODO IV	7.0 ± 0.3	176.5 ± 5.8
ENALAPRIL 4 semanas	7.0 ± 0.3	177.2 ± 5.8
ENALAPRIL 8 semanas	6.9 ± 0.3	180.1 ± 5.5
ENALAPRIL 12 semanas	6.9 ± 0.4	184.3 ± 7.4
PERÍODO VI	7.4 ± 0.4	186.3 ± 6.4

OBS.: valores expressos em média ± erro padrão.

p >0.05 para todos os períodos estudados.(ANOVA e Student-Newman-Keuls)

#### 4.6.7. Ferritina sérica

Com a introdução do enalapril observamos elevação significativa dos níveis de ferritina sérica. Este aumento foi progressivo até a 8ª semana de uso contínuo da droga, permanecendo, então, em níveis estáveis até o final do tratamento (iECA 12 semanas). Após 12 semanas da suspensão do enalapril verificamos redução dos níveis séricos de ferritina, que atingiram valores intermediários aos do período inicial e da 4ª semana de tratamento. Estes níveis finais, entretanto, foram significativamente menores que aqueles observados com 8 e 12 semanas de uso do enalapril. TABELA B7, figura B7.

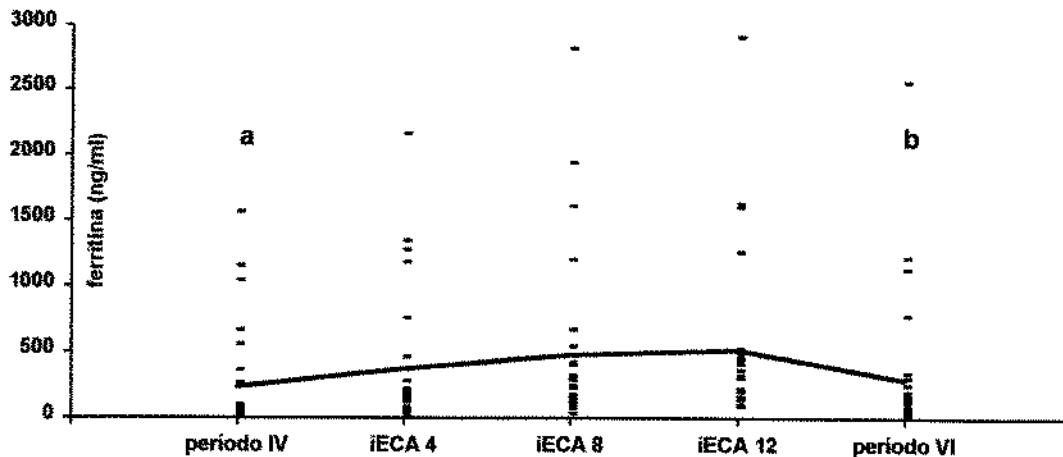
TABELA B7: Ferritina sérica (ng/ml) nos períodos de estudo com enalapril.

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV (basal)	242.8 ± 77.8	11.0 - 1560.0	
ENALAPRIL 4 semanas	377.7 ± 100.0	11.9 - 2160.0	a
ENALAPRIL 8 semanas	481.6 ± 126.8	28.6 - 2820.0	a,b
ENALAPRIL 12 semanas	522.4 ± 120.9	86.0 - 2910.0	a,b
PERÍODO VI (final)	298.2 ± 106.6	3.5 - 2560.0	c,d

a: p<0.05 comparado com período IV.

b: p<0.05 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.05 comparado com enalapril 8 semanas. d: p<0.05 comparado com enalapril 12 semanas



a - período IV < iECA 4 sem. < iECA 8 sem = iECA 12 sem > período VI (p<0.05 entre períodos)

b

FIGURA B7: Valores de ferritina sérica (ng/ml) nos períodos de estudo com enalapril.

#### 4.6.8. Ferro sérico

A análise dos índices de ferro sérico demonstrou um aumento significativo a partir da 4ª semana de tratamento, atingindo seus níveis máximos e a estabilidade com 8 semanas de uso contínuo de enalapril. Após a suspensão da droga, houve redução significativa dos níveis séricos de ferro, atingindo valores semelhantes aos do início do estudo. TABELA B8, figura B8.

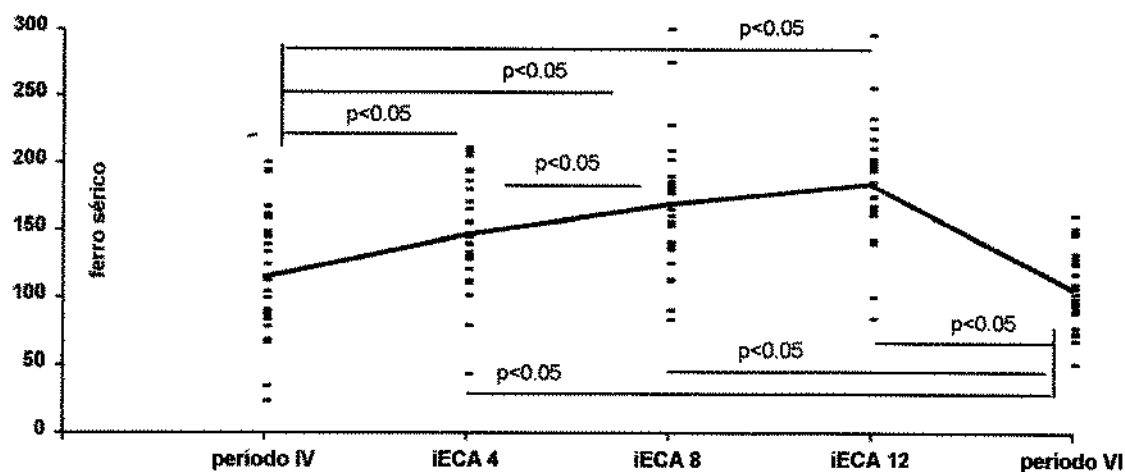
**TABELA B8:** Ferro sérico nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora de angiotensina.

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV (basal)	115.4 ± 9.0	23.0 - 200.0	
ENALAPRIL 4 semanas	147.0 ± 7.7	43.0 - 211.0	a
ENALAPRIL 8 semanas	169.9 ± 9.5	83.0 - 300.0	a,b
ENALAPRIL 12 semanas	185.2 ± 8.4	84.0 - 296.0	a,b,c
PERÍODO VI (final)	107.7 ± 5.6	51.0 - 161.0	b,c,d

a: p<0.05 comparado com período IV.

b: p<0.05 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.05 comparado com enalapril 8 semanas. d: p<0.05 comparado com enalapril 12 semanas



**FIGURA B8:** Ferro sérico nos períodos de estudo com enalapril.

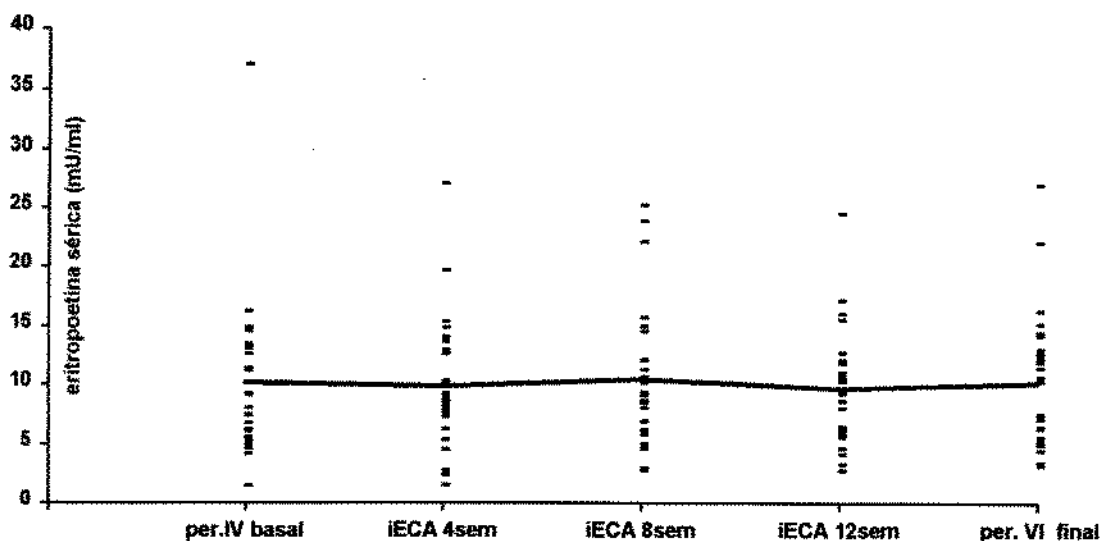
#### 4.6.9. Eritropoetina sérica

A análise dos níveis séricos de eritropoetina demonstrou que estes mantiveram-se estáveis durante todos os períodos de estudo, independentemente da utilização de enalapril. Tabela B9, figura B9.

**TABELA B9:** Eritropoetina sérica (mU/ml) nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora de angiotensina.

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV	10.2 ± 1.3	1.4 - 37.0	
ENALAPRIL 4 semanas	9.9 ± 1.1	1.5 - 27.0	ns
ENALAPRIL 8 semanas	10.5 ± 1.2	2.7 - 25.2	ns
ENALAPRIL 12 semanas	9.7 ± 0.9	2.7 - 24.5	ns
PERÍODO VI	10.2 ± 1.1	3.1 - 27.0	ns

ns-  $p > 0.05$  (ANOVA e Student Newman-Keuls)



**FIGURA B9:** Eritropoetina sérica nos diferentes períodos de estudo com enalapril.

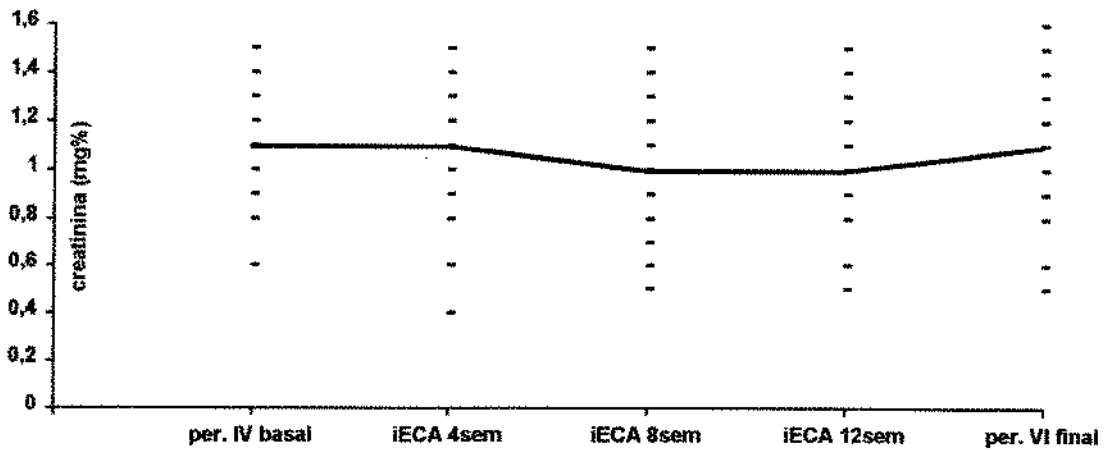
#### 4.7. Creatinina sérica

Não observamos alterações estatisticamente significantes nos níveis séricos de creatinina, em nenhum dos períodos de estudo com enalapril ou após sua suspensão. TABELA B10, figura B10.

**TABELA B10:** Creatinina sérica (mg%) nos diversos períodos de estudo com enalapril.

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV	1.1 ± 0.1	0.6 - 1.5	
ENALAPRIL 4 semanas	1.1 ± 0.1	0.4 - 1.5	ns
ENALAPRIL 8 semanas	1.0 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns
ENALAPRIL 12 semanas	1.0 ± 0.1	0.5 - 1.5	ns
PERÍODO VI	1.1 ± 0.1	0.5 - 1.6	ns

ns-  $p > 0.05$  (ANOVA e Student-Newman-Keuls)



**FIGURA B10:** Creatinina sérica (mg%) nos diferentes períodos de estudo com inibidor de enzima conversora de angiotensina.

#### 4.8. Potássio sérico

Com a utilização do enalapril observamos aumento significativo dos níveis séricos de potássio. Esta elevação foi progressiva, atingindo níveis máximos (porém, ainda dentro dos valores da normalidade) na 12ª semana de tratamento. Após 12 semanas da suspensão do inibidor de enzima conversora de angiotensina, houve redução dos níveis de potássio, atingindo valores intermediários aos do início do estudo e da 4ª semana de utilização do enalapril. TABELA B 11, figura B11.

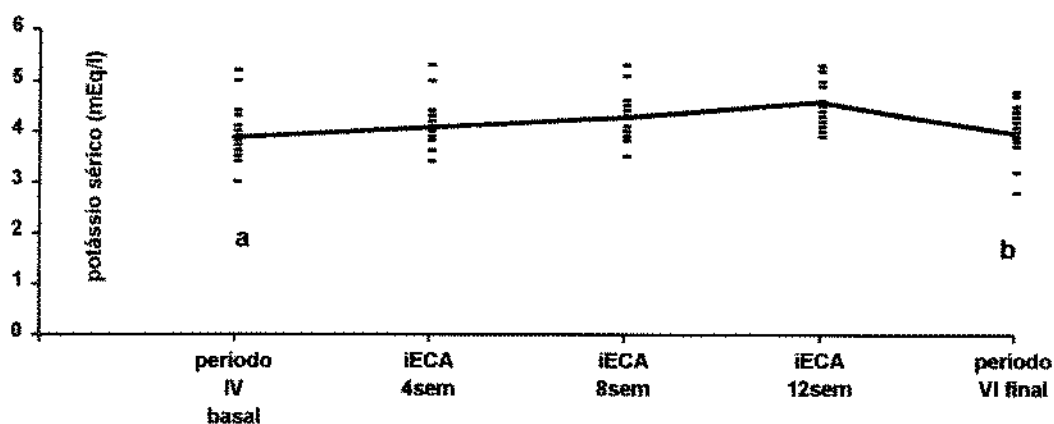
**TABELA B11:** Potássio sérico (mEq/l) nos períodos de estudo com iECA

	média ± erro padrão	variação	p
PERÍODO IV	3.9 ± 0.1	3.0 - 5.2	
ENALAPRIL 4 semanas	4.1 ± 0.1	3.4 - 5.3	a
ENALAPRIL 8 semanas	4.3 ± 0.1	3.5 - 5.3	a,b
ENALAPRIL 12 semanas	4.6 ± 0.1	3.9 - 5.3	a,b,c
PERÍODO VI	4.0 ± 0.1	2.8 - 4.8	b,c,d

a: p<0.05 comparado com período IV.

b: p<0.05 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.05 comparado com enalapril 8 semanas. d: p<0.05 comparado com enalapril 12 semanas



a- período IV < iECA 4sem. < iECA 8 sem. < iECA 12 sem. > período VI

FI

**GURA B11:** Potássio sérico (mEq/l) nos períodos do estudo com enalapril.

#### 4.9. Pressão arterial média

Com a utilização de enalapril observamos redução progressiva da pressão arterial média, porém atingindo níveis estatisticamente significantes na 12ª semana de tratamento. Após 12 semanas da suspensão da droga, houve elevação dos níveis pressóricos, significativamente maiores que os anteriormente observados. TABELA B12, figura B12.

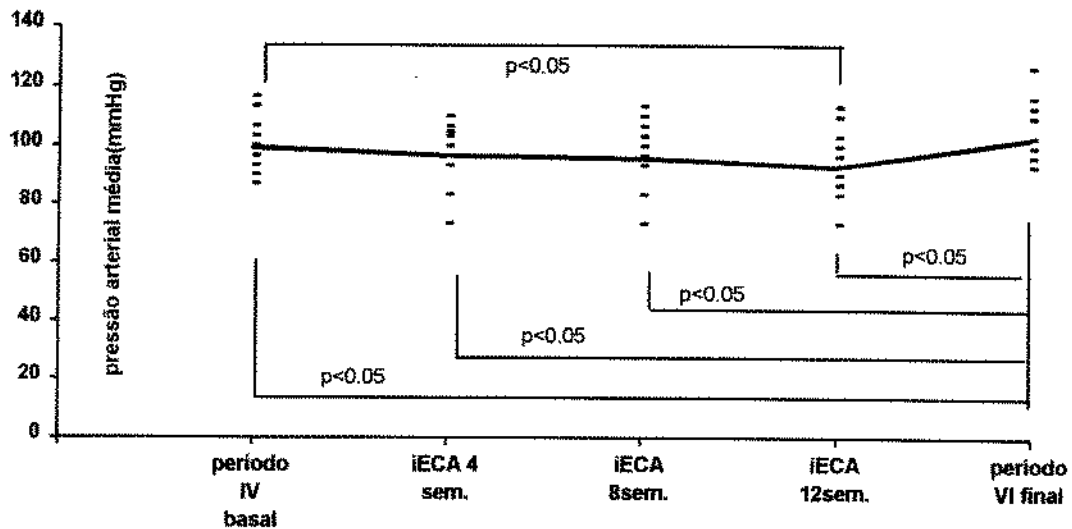
**TABELA B12:** Pressão arterial média (mmHg) nos diversos períodos do estudo com enalapril.

	média $\pm$ erro padrão	variação	p
PERÍODO IV	99.9 $\pm$ 1.7	86.7 - 116.7	
ENALAPRIL 4 semanas	97.1 $\pm$ 1.4	73.3 - 110.0	
ENALAPRIL 8 semanas	96.3 $\pm$ 1.6	73.3 - 113.3	
ENALAPRIL 12 semanas	93.4 $\pm$ 1.8	73.3 - 113.3	a
PERÍODO VI	103.3 $\pm$ 1.9	93.3 - 126.7	a,b,c,d

a: p<0.05 comparado com período IV.

b: p<0.05 comparado com enalapril 4 semanas.

c: p<0.05 comparado com enalapril 8 semanas. d: p<0.05 comparado com enalapril 12 semanas



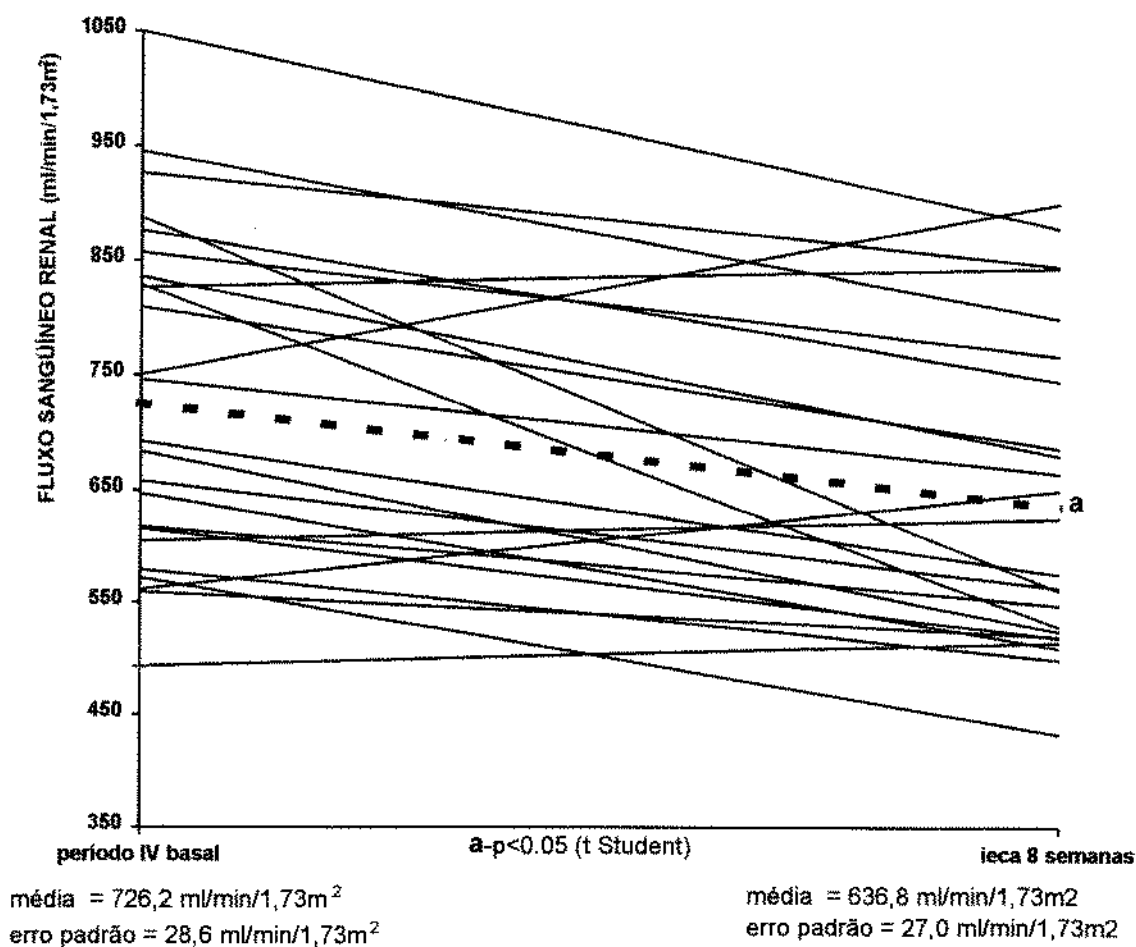
**FIGURA B12:** Pressão arterial média (mmHg) nos diversos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora de angiotensina.





#### 4.11. Fluxo sanguíneo renal

A análise do fluxo sanguíneo renal durante os mesmos períodos de estudo (período IV e enalapril 8 semanas) demonstrou redução significativa de seus valores ( $p < 0.05$ -t Student) acompanhando a diminuição do hematócrito. Figura B14.

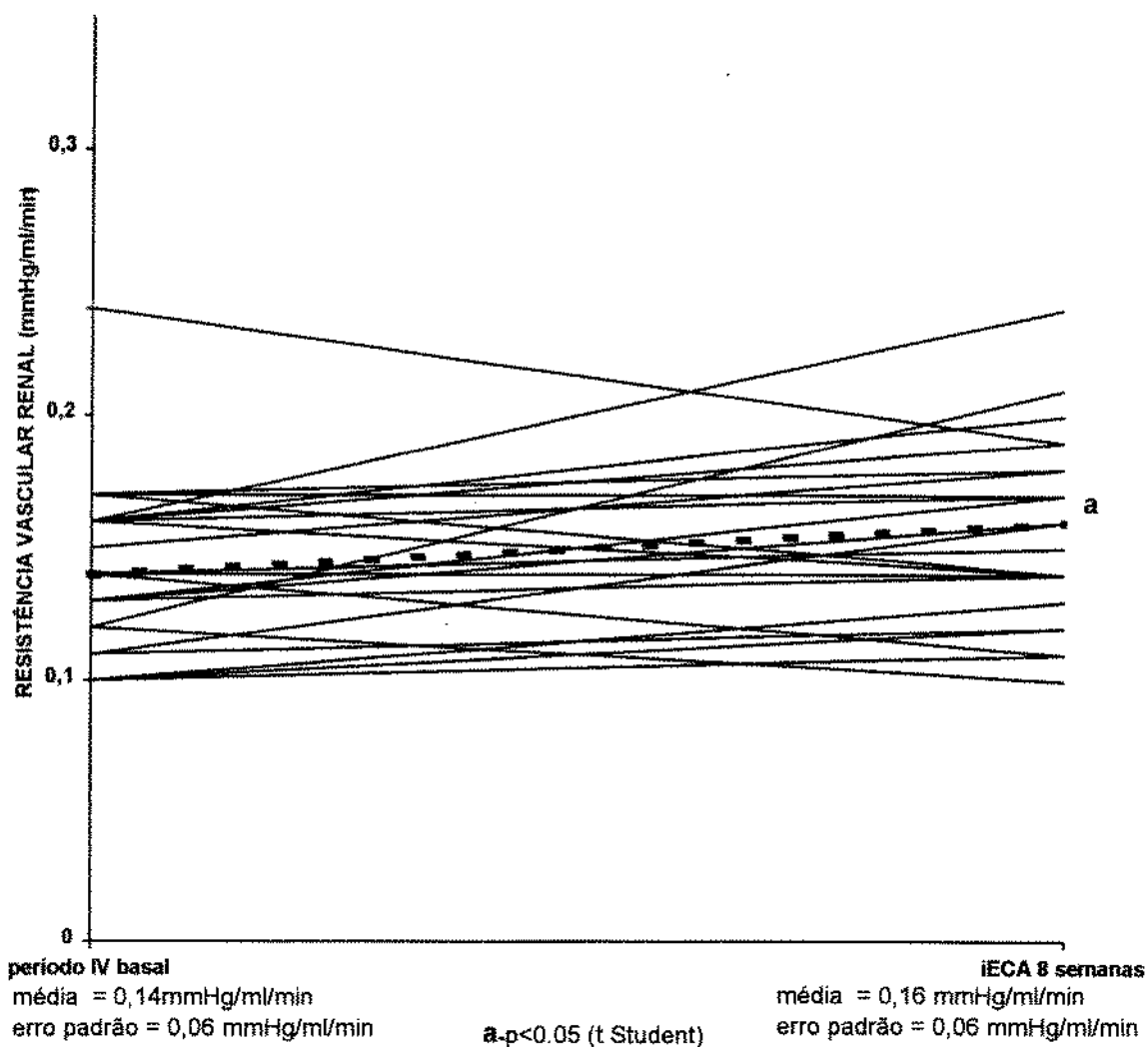


**GURA B14:** Fluxo sanguíneo renal (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nos períodos basal (período IV) e após 8 semanas de tratamento com enalapril.

**FI**

#### 4.12. Resistência Vascular Renal

Observamos aumento da resistência vascular renal (pressão arterial média / fluxo sanguíneo renal) após 8 semanas de tratamento contínuo com enalapril. Figura B15.



**FIGURA B15:** Resistência vascular renal (mmHg/ml/min) nos períodos inicial e após 8 semanas de tratamento com enalapril.

#### **4.13. RESUMO DOS RESULTADOS DO GRUPO TRATADO COM ENALAPRIL**

Com a utilização do enalapril, na dose de 5 mg/dia, observamos redução progressiva e significativa nos valores de hemoglobina, hematócrito, total de hemácias e de reticulócitos, a partir da quarta semana de uso contínuo da droga. No mesmo período, observamos elevação progressiva dos valores de ferritina, ferro e potássio séricos. A pressão arterial média apresentou redução significativa apenas na 12ª semana de tratamento. Os valores de hemoglobina corpuscular média, volume corpuscular médio, eritropoetina sérica, total de leucócitos e de plaquetas mantiveram-se estáveis durante todos os períodos do estudo.

Dos parâmetros hemodinâmicos analisados, não observamos alterações significativas nos valores do fluxo plasmático renal verificados no início do tratamento, quando comparados com os valores da oitava semana de uso do enalapril. Nos mesmos períodos foram observadas redução do fluxo sanguíneo renal e elevação da resistência vascular renal. TABELA B15.

**TABELA B15:** Resumo dos resultados dos parâmetros analisados durante o tratamento com enalapril.

	PERÍODO IV basal	IECA 4semanas	IECA 8semanas	IECA 12semanas	Período VI final
hemoglobina		↓	↓	↓	↑
hematócrito		↓	↓	↓	↑
eritrócitos		↓	↓	↓	↑
reticulócitos		↓	=	=	↑
VCM		=	=	=	=
HCM		=	=	=	=
leucócitos		=	=	=	=
plaquetas		=	=	=	=
ferritina		↑	↑	=	↓
ferro sérico		↑	↑	↑	↓
eritropoetina		=	=	=	=
creatinina		=	=	=	=
potássio		↑	↑	↑	↓
PAM		=	=	↓	↑
FPR				=	
FSR				↓	
RVR				↑	

VCM=volume corpuscular médio, HCM=hemoglobina corpuscular média, PAM=pressão arterial média, FPR=fluxo plasmático renal, FSR=fluxo sanguíneo renal, RVR=resistência vascular renal.

↑ - aumento significativo em relação ao período anterior

↓ - redução significativa em relação ao período anterior

= - valor inalterado em relação ao período anterior.

## *5. Discussão*

Policitemia pós-transplante renal é definida como a presença de hematócrito superior a 51%, ou 2,5 desvios padrões acima dos valores observados em voluntários normais (WICKRE et al., 1983). POLLAK et al. (1988) propuseram que, a diferenciação entre policitemia absoluta secundária (com aumento de massa eritrocitária) e relativa (associada ao uso de diuréticos ou decorrente apenas de hemoconcentração) deveria ser realizada, enquanto que WICKRE et al. (1983) consideraram como policitemia apenas a elevação do hematócrito, independentemente da massa eritrocitária.

Talvez, em decorrência destes critérios de classificação distintos, a incidência de policitemia varie, na literatura, entre 6 a 30% nos pacientes submetidos ao transplante renal (GASTON et al., 1994). Em nosso estudo, observamos incidência de policitemia, definida apenas como a presença de hematócrito superior a 51%, em 27,5% dos pacientes (110 pacientes de um total de 400 transplantes).

Está bem estabelecido que a policitemia, cursando com aumento da viscosidade sangüínea, pode ser fator desencadeante ou agravante de fenômenos tromboembólicos, tanto arteriais como venosos (WEINREB & SHIH, 1975). Estudos anteriores demonstraram maior incidência de infarto agudo do miocárdio, de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo de membros e de pulmão, em pacientes transplantados renais com hematócrito superior a 46%, comparados a transplantados com hematócrito normal (THOMAS et al., 1977). Outra complicação associada à policitemia é o agravamento da hipertensão arterial preexistente, além de sintomas gerais, como cefaléia, tonturas, rubor cutâneo e embaçamento visual (WICKRE et al., 1983). Assim sendo, tanto a policitemia absoluta secundária como a relativa devem ser corrigidas, na tentativa de prevenir estas complicações. Em nosso grupo, complicações tromboembólicas não foram observadas durante o período de estudo, talvez pela menor faixa etária destes pacientes, assim como pela baixa incidência de diabéticos e portadores de doenças vasculares.

Vários trabalhos têm tentado estabelecer fatores de risco que possam estar associados à alta incidência de PPTx. Entre os fatores de risco mais prováveis, encontramos o sexo masculino (GASTON et al., 1994), a associação com hipertensão arterial sistêmica

(GASTON et al., 1994), a presença de função renal normal do enxerto (WICKRE et al., 1983), a utilização de ciclosporina como imunossupressor (BESARAB et al., 1985), a permanência dos rins nativos (DAGHER et al., 1979) e a ocorrência de estenose da artéria renal do rim transplantado (BACON et al., 1980). Pacientes com insuficiência renal crônica, secundária ao *Diabetes mellitus*, também foram considerados como grupo de risco para desenvolvimento de PPTx, devido à hemoconcentração desencadeada pela diurese osmótica, secundária à hiperglicemia (POLLAK et al., 1988; PERAZELLA & BIA, 1993).

Em função da população estudada, de pacientes transplantados, a ciclosporina merece maior atenção como fator de risco para o desenvolvimento da PPTx. O mecanismo proposto para esta associação baseia-se no efeito hipóxico sobre o tecido renal, promovido pela isquemia secundária ao efeito arteriolotóxico da droga, levando a uma maior produção de EPO (BESARAB et al., 1985). Também tem sido sugerido que, a ciclosporina estimule a proliferação de “stem-cells”, através da inibição de fatores supressores da eritropoese, principalmente Interleucinas 1 e 2, liberadas pelos linfócitos T. (STOCKENHUBER et al., 1989).

Relatos prévios, como os de FANG et al. (1990), demonstraram que a incidência de policitemia foi de 25% nos pacientes recebendo ciclosporina, quando comparados com 11,7% daqueles tratados com azatioprina. QUNIBI et al (1991) avaliando os fatores preditivos para a PPTx, encontraram um risco para a policitemia, de 34% para os pacientes utilizando esquema duplo de imunossupressão (ciclosporina e prednisona), comparado com 10.4% para aqueles recebendo terapia triplíce (azatioprina, prednisona e ciclosporina). Entretanto, nestes estudos, as doses de ciclosporina não foram referidas.

Apesar do grande número de pacientes recebendo ciclosporina como droga imunossupressora, na presente série, não observamos diferença na incidência de PPTx entre os pacientes que utilizavam ciclosporina, quando comparados àqueles que recebiam apenas azatioprina e prednisona como terapêutica imunossupressora. Este achado pode ser decorrente do uso de menores doses de ciclosporina em nosso grupo, abaixo de 4 mg/kg/dia, após o sexto mês de seguimento do transplante renal, comparados com doses superiores a 6 mg/kg/dia em outros estudos (BESARAB et al., 1985) Outra possibilidade

seria a inibição da eritropoese promovida pela azatioprina, que atua através da inibição da proliferação de “stem-cells”, com conseqüente redução dos progenitores eritróides (ANASTASSIADES et al., 1994). Em nosso grupo, todos os pacientes estudados utilizavam regularmente azatioprina associada à ciclosporina. Assim, o estímulo da eritropoese, induzido pela ciclosporina, pode ter sido minimizado pelo emprego concomitante da azatioprina.

Outros fatores de risco, descritos para o desenvolvimento da policitemia, incluem o tabagismo e a utilização de diuréticos. Neste último caso, o mecanismo proposto seria a hemoconcentração. Na presente série, dos 110 pacientes que desenvolveram PPTx, 24 (21.8%) usavam diuréticos. Após a suspensão da droga, houve normalização dos níveis de hemoglobina e de hematócrito, com resposta semelhante à de relatos anteriores. (POLLAK et al., 1988).

Em nossa série, apenas o sexo esteve associado à maior incidência de policitemia pós-transplante renal. Esta maior incidência, em indivíduos do sexo masculino, pode estar associada ao androgênio, descrito como capaz de estimular a eritropoese (FRIED et al., 1973).

Embora a PPTx possa ocorrer em qualquer tempo, verifica-se maior incidência entre o primeiro e segundo ano de seguimento, sendo descrita remissão espontânea em 25 a 39% dos casos, em períodos que variam de 21 a 36 meses após o seu diagnóstico (RAMOS & BALAGTAS, 1992). Na presente série, remissão espontânea foi observada em 26.4% dos pacientes que desenvolveram policitemia (29/110).

Estabelecido o diagnóstico de policitemia persistente, não associada ao uso de diurético, o tratamento da PPTx tem sido proposto, com o objetivo de reduzir a incidência de complicações tromboembólicas e facilitar o controle pressórico.

Entre as diversas alternativas sugeridas para o controle da PPTx, a realização de sangrias terapêuticas, com o intuito de manter os níveis de hematócrito próximos a 50%, foi defendida por vários autores (GRUBER et al., 1980; WICKRE et al., 1983). Apesar da redução de fenômenos tromboembólicos no grupo de pacientes em que foram realizadas sangrias terapêuticas de repetição, novas alternativas foram analisadas, uma vez que, as



sangrias repetidas atuam como fenômenos de redução abrupta do hematócrito, com estímulo para nova liberação de EPO, constituindo um círculo vicioso que perpetuaria a policitemia (WICKRE et al., 1983). Estudos anteriores também sugeriram que, pacientes que apresentavam policitemia de difícil controle com sangrias ou que desenvolviam fenômenos tromboembólicos durante o tratamento, deveriam receber drogas anticoagulantes por longos períodos, ou serem submetidos à nefrectomia bilateral dos rins primitivos (GRUBER et al., 1980).

A nefrectomia dos rins primitivos, proposta nos estudos de DAGHER et al. (1979), baseou-se no fato de que, pacientes com PPTx apresentavam níveis mais elevados de eritropoetina nas veias renais dos rins primitivos do que na do rim transplantado. FRIMAN, NYBERG, BLOHME (1990) realizaram nefrectomia bilateral em 22 pacientes com PPTx, acompanhados por um período médio de 13 meses, observando normalização do hematócrito em 20 pacientes. Entretanto, neste estudo, sete pacientes apresentavam doença policística e cinco, *Diabetes mellitus* como causa da IRC. Como estas duas doenças estão associadas, em relatos anteriores, a uma incidência maior de PPTx, a resposta do hematócrito nesta série de pacientes pode ter decorrido da causa básica da IRC. Apesar da resposta com normalização do hematócrito após a nefrectomia bilateral dos rins primitivos (AEBERHARD et al, 1990; FRIMAN et al., 1990), o risco cirúrgico do procedimento tem tornado esta terapêutica menos utilizada nos últimos anos.

O emprego de antagonistas dos receptores de adenosina (AnRAD), em animais que desenvolviam policitemia secundária à hipóxia induzida, promoveu redução da incorporação de ferro pelas hemácias (UENO et al, 1988), sugerindo que o tratamento com este grupo de drogas poderia inibir a eritropoese.

A possível utilização dos AnRAD no controle da PPTx fez com que BAKRIS et al. (1990) desenvolvessem um protocolo de tratamento com teofilina. Observaram redução significativa dos níveis de hematócrito, de hemoglobina e de EPO, com o uso da droga em pacientes transplantados renais. Após a suspensão da teofilina, houve recuperação dos parâmetros hematológicos, sugerindo que o AnRAD seria útil no controle da PPTx, atuando através da inibição direta da síntese da EPO, via adenosina.

Estudos posteriores demonstraram que, em pacientes com policitemia associada à níveis de EPO acima dos valores normais, o tratamento com teofilina cursava com redução dos valores de hematócrito e de EPO. A suspensão do AnRAD coincidiu com uma elevação do hematócrito e da EPO, porém, sem atingirem os níveis iniciais (GREKAS et al., 1995). Entretanto, a utilização de teofilina para o tratamento da PPTx, em pacientes com níveis de EPO dentro da normalidade, resultou em normalização do hematócrito em apenas alguns indivíduos (ILAN et al., 1994). Assim, apesar do pequeno número de estudos empregando AnRAD, a resposta da PPTx ao tratamento com este grupo de drogas parece depender da presença de níveis elevados de EPO (ILAN et al., 1994), uma vez que, a redução do hematócrito pode estar associada à inibição da produção do hormônio, mediada pelo bloqueio da adenilciclase. (UENO et al., 1989).

No presente estudo, 17 pacientes transplantados renais, com PPTx, foram tratados com AnRAD (aminofilina), na dose de 8 mg/Kg/dia. A aminofilina (teofilina-etilenodiamina), é um derivado da teofilina, com as mesmas características de absorção, metabolização e ação farmacológica. (GOODMAN & GILMAN). Apesar da utilização de doses equivalentes de AnRAD e do maior tempo de uso da droga (12 semanas), não observamos redução dos níveis de hemoglobina, do hematócrito, do total de hemácias e de reticulócitos, nem variação nos estoques de ferro, avaliados através dos níveis séricos de ferro e de ferritina. Os níveis séricos de EPO mantiveram-se estáveis, dentro dos valores da normalidade para o método utilizado, durante todo o período do estudo.

Nossos dados demonstram que, o emprego de aminofilina não apresentou benefício no controle da PPTx neste grupo de pacientes. A não resposta à aminofilina, nesta série, pode estar associada ao fato de que os níveis séricos de EPO, dos nossos pacientes, encontravam-se dentro da faixa de normalidade, corroborando relatos anteriores, de que pacientes com níveis normais de EPO podem não apresentar resposta, caracterizada pela redução do hematócrito, ao tratamento com AnRAD (ILAN et al., 1994).

A observação de que pacientes transplantados renais com PPTx, e com níveis normais de EPO, podem não apresentar redução do hematócrito com o uso de antagonistas dos receptores de adenosina, tornou necessária a busca de outros métodos terapêuticos, com o intuito de reduzir o hematócrito para valores próximos da normalidade.

A demonstração de que a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina podia provocar anemia, mesmo que raramente, em pacientes com função renal preservada (GRIFFING & MELBY, 1982; LOFTUS, IERINO, MATHEW, 1988), em pacientes renais crônicos em diálise (HIRIKATA et al., 1984; HIRIKATA et al., 1986; ONOYAMA et al., 1989; TERUEL et al., 1996) e em transplantados renais (SIZELAND et al., 1990; VLAHAKOS et al., 1991; GOSSMANN et al., 1993) sugeriu que este grupo de drogas pudesse ser empregado no tratamento da PPTx.

A utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) no tratamento da PPTx teve início com ISLAM et al. (1990). Empregando captopril, na dose de 75 mg/dia, estes autores observaram redução da massa eritrocitária, do total de hemácias e do hematócrito. Os níveis de EPO mantiveram-se inalterados, dentro dos limites da normalidade, em todos os pacientes, durante o período de estudo.

GASTON et al. (1991) utilizaram enalapril, em doses variando de 2,5 a 5 mg/dia, e verificaram a mesma resposta de redução do hematócrito. Desde então, vários autores vêm usando diversas doses, de diferentes inibidores da ECA, no controle da policitemia, com redução dos níveis de hematócrito e de hemoglobina, após um tempo médio de oito semanas, com o emprego deste grupo de drogas (CONLON et al., 1993; ROSTAING et al., 1993 e 1995; RELL et al., 1994; TORREGROSA et al., 1994; DANOVITCH et al., 1995).

Apesar da boa resposta da PPTx ao tratamento com iECA, o mecanismo de ação deste grupo de drogas, reduzindo o hematócrito, permanece controverso. As várias teorias, propostas para explicar a ação dos iECA no controle da PPTx, podem ser divididas em dois grupos: o primeiro, compreendendo PPTx associada a níveis elevados de EPO e o segundo, caracterizado pelo aumento do hematócrito em presença de níveis normais de EPO. No primeiro grupo, a produção inadequadamente aumentada de EPO, na presença de

hematócrito elevado, foi atribuída tanto aos rins nativos como ao rim transplantado. Desta forma, o mecanismo da ação dos iECA poderia estar relacionado com as alterações hemodinâmicas renais, caracterizadas pela melhora da perfusão tecidual renal, reduzindo a hipóxia tecidual (KORZETZ et al., 1993; JULIAN et al., 1994). No segundo grupo, com níveis normais de EPO, os prováveis mecanismos propostos para a redução do hematócrito baseiam-se na redução dos níveis de angiotensina II (HIRIKATA et al., 1986) ou em um mecanismo tóxico do iECA sobre os precursores medulares (HÉRNANDEZ et al., 1995).

Os rins nativos têm sido responsabilizados pela síntese inadequada de EPO, através de um estímulo isquêmico tecidual, provocado pela vasoconstrição arteriolar, secundária à arteriosclerose da insuficiência renal crônica. Desta forma, a utilização de iECA, reduzindo os níveis de angiotensina II, promoveria vasodilatação preferencial da arteriola eferente glomerular, e a conseqüente melhora da oxigenação do interstício renal, reduzindo os níveis de EPO e normalizando o hematócrito (KORZETZ et al., 1993; JULIAN et al., 1994).

O rim transplantado também tem sido considerado como sitio de síntese anômala de EPO. Assim, o efeito da droga estaria diretamente relacionado às alterações hemodinâmicas do enxerto. O uso de iECA, em pacientes transplantados renais com hematócrito normal, promove redução da pressão arterial média (PAM) e da resistência vascular renal (RVR). O ritmo de filtração glomerular (RFG) e o fluxo plasmático renal (FPR) permanecem inalterados (MIMRAM et al., 1990) em pacientes recebendo azatioprina ou ciclosporina como tratamento imunossupressor, na vigência de iECA. Alguns autores acreditam que, a redução da resistência vascular renal, promovida pelos iECA, seja suficiente para diminuir a isquemia tecidual do rim transplantado, inibindo a síntese e liberação de EPO, com conseqüente controle da PPTx (PERAZELLA & BIA, 1993). Entretanto, MOURAD et al. (1993) estudando transplantados renais, hipertensos, com hematócrito normal, observaram que os pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio apresentaram elevação do hematócrito em 20% acima dos valores basais, enquanto aqueles tratados com iECA mantiveram o hematócrito estável. As alterações

hemodinâmicas foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo que, talvez exista um outro fator, que não apenas o hemodinâmico, nesta resposta da PPTx à terapêutica com os iECA.

Estudos posteriores demonstraram redução do hematócrito durante o tratamento com iECA, independentemente dos níveis séricos de EPO, sugerindo que o efeito deste grupo de drogas seja direto sobre os precursores medulares, com efeito tóxico ou de bloqueio dos receptores celulares para a EPO (HÉRNANDEZ et al, 1995). PERAZELLA et al. (1995) sugerem que os iECA atuam inibindo a eritropoese na medula óssea, uma vez que, a resposta proliferativa medular à EPO foi maior nos pacientes transplantados renais com policitemia do que aquela observada nos pacientes com níveis normais de hematócrito. Desta forma, os inibidores de ECA alterariam a sensibilidade dos precursores eritróides à EPO. Entretanto, a adição de enalaprilato ao meio de cultura de precursores medulares não demonstrou inibição da eritropoese (JULIAN et al., 1994). Esta alteração da sensibilidade dos precursores medulares à ação da EPO foi evidenciada pelos achados de STOCKENHUBER et al. (1989). Estes autores verificaram menores níveis de EPO em pacientes transplantados renais com policitemia, porém, com aumento significativo no número de BFU-e, propondo que o aumento destes precursores poderia ser decorrente da elevação do número, ou da sensibilidade aumentada à EPO, dos receptores para este hormônio, na superfície celular.

A redução do hematócrito durante o tratamento com iECA, independentemente dos níveis séricos de EPO, sugere que a diminuição dos níveis de angiotensina II possa ser o fator regulador da eritropoese (HIRIKATA et al, 1986). Esta teoria baseia-se no fato de que, em ratos, níveis elevados de angiotensina II e de renina apresentaram efeito estimulante sobre a liberação da EPO (GOULD et al, 1973). Além disto, receptores para angiotensina II e para EPO apresentam estrutura molecular semelhante, de tal forma que, a redução dos níveis de angiotensina II poderia, também, estar associada a uma menor ativação dos receptores para EPO (RATCLIFFE, 1993).

No presente estudo, a utilização do enalapril, na dose de 5 mg/dia, promoveu, a partir da quarta semana de uso contínuo, redução dos níveis de hemoglobina, do hematócrito e do total de hemácias. Uma vez descartada a hipótese de hemólise, a redução

da resposta medular foi confirmada pelo fato de que, no mesmo período, observamos diminuição do número de reticulócitos circulantes. Ao mesmo tempo em que ocorreu redução do total de hemácias, verificamos elevação progressiva dos estoques de ferro, demonstrada pelo aumento dos níveis séricos de ferro e de ferritina, sugerindo inibição da eritropoese. Este efeito inibitório do enalapril sobre a eritropoese fica mais evidente após a suspensão da droga, quando se observa elevação dos níveis de hemoglobina, do hematócrito, do total de hemácias e de reticulócitos, acompanhada do consumo dos estoques de ferro. Entretanto, em nosso trabalho, esta inibição da eritropoese não foi acompanhada de alterações significativas dos níveis séricos de EPO.

Em nossa série, à exceção de um paciente, os níveis séricos de EPO mantiveram-se estáveis, dentro dos limites da normalidade. Em um paciente (26-CRBL), verificamos níveis elevados de EPO no início do estudo. Com a utilização do inibidor de enzima conversora da angiotensina, houve redução dos níveis séricos de EPO acompanhando a diminuição da eritropoese. Após a suspensão da droga, observamos elevação dos valores do hematócrito e da EPO, novamente atingindo valores acima da normalidade, sugerindo que, neste paciente, a inibição da eritropoese estava relacionada diretamente à redução da liberação da EPO. Nos demais 26 pacientes estudados, o comportamento inalterado da eritropoetina, frente à normalização do hematócrito, sugere que a resposta possa ocorrer devido a um efeito medular direto ou ao bloqueio de receptores de EPO, em superfície de progenitores eritróides, induzidos pelo iECA.

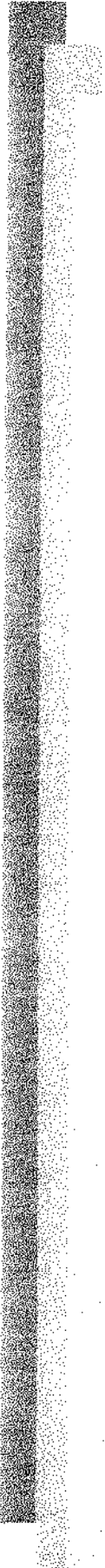
Apesar da redução significativa da pressão arterial média, com o emprego do enalapril, a análise dos parâmetros hemodinâmicos, no nosso grupo de pacientes, demonstrou que o fluxo plasmático renal manteve-se estável. Entretanto, o fluxo sanguíneo renal apresentou redução significativa em seus valores, acompanhando a diminuição do hematócrito. Constatamos um aumento nos valores da resistência vascular renal, na 8ª semana de tratamento com iECA, provavelmente devido a uma resposta adaptativa do rim à redução do fluxo sanguíneo renal.

Em nosso estudo, o emprego de antagonistas dos receptores de adenosina (aminofilina) não foi eficiente para o controle da PPTx, provavelmente pela ocorrência de níveis normais de EPO nestes pacientes. Contudo, a utilização de inibidores da ECA (enalapril), mesmo em dose baixa, foi eficiente para a redução do hematócrito a partir da 4ª semana de uso contínuo desta droga. Esta associação entre iECA e inibição da eritropoese foi evidenciada no último período do estudo, onde a suspensão da droga promoveu um aumento da produção de hemácias, consumo dos estoques de ferro e recorrência da policitemia. Entretanto, na maioria dos pacientes, estas alterações da eritropoese foram independentes de variações na produção de eritropoetina. No período de estudo também não foram constatadas alterações significativas da hemodinâmica renal, com manutenção dos níveis de creatinina sérica e do fluxo plasmático renal dentro da normalidade. A redução do hematócrito promoveu queda do fluxo sanguíneo renal (FSR) e aumento da resistência vascular renal (RVR). Desta forma, o efeito inibitório do iECA sobre a eritropoese, apesar de eficiente para a normalização do hematócrito, em nossa série, foi independente dos níveis da EPO e das alterações hemodinâmicas do rim transplantado.

## *6. Conclusão*



- A incidência de policitemia pós-transplante na população estudada foi de 27,5%, sendo considerado fator de risco para sua ocorrência apenas o sexo masculino.
- Não foram observados fenômenos tromboembólicos (arteriais ou venosos) nos pacientes com policitemia pós-transplante renal no período do estudo.
- A utilização de ciclosporina como droga imunossupressora, na presente série, não esteve associada à maior incidência de policitemia pós-transplante renal, provavelmente pela associação de azatioprina ao esquema terapêutico.
- Dos pacientes transplantados renais, com policitemia, 21,8% apresentaram associação com o uso de diuréticos, ocorrendo normalização do hematócrito após a retirada da droga, sugerindo policitemia por hemoconcentração.
- A utilização de aminofilina, durante dois períodos de doze semanas, nos pacientes com PPTx, não foi eficaz para o controle da policitemia na população estudada.
- O tratamento com enalapril, na dose de 5 mg/dia, foi eficaz na redução da eritropoiese nos pacientes estudados.
- A suspensão do inibidor de enzima conversora da angiotensina cursou com recuperação da eritropoese, com retomada da policitemia e consumo dos estoques de ferro.
- O enalapril promoveu inibição da eritropoiese na presença de níveis normais de EPO.
- A utilização de iECA promoveu redução do fluxo sanguíneo renal e aumento da resistência vascular renal.
- A policitemia pós-transplante renal, em nossos pacientes, ocorreu na presença de níveis normais de EPO.



## *7. Summary*

Polycythemia is a frequent complication of the post-transplant period, increasing the risk of thromboembolic complications. The pathogenesis of post-transplant polycythemia is unknown, but many studies have suggested its treatment. The aim of the present study was to evaluate the effect of two different drugs in the treatment of post-transplant polycythemia. Twenty-seven renal transplant patients were studied. During the first phase of the study protocol, 17 patients received sequentially aminophylline and enalapril during 12 weeks, alternately with no drug periods. In the second phase, 27 patients were treated with enalapril during 12 weeks, and analyzed each 4 weeks intervals. Data were collected to hematocrit, hemoglobin, red cell and reticulocyte count, iron, ferritin, erythropoietin and creatinine levels. Mean blood pressure was measured in each period. Before and during enalapril treatment, renal plasma flow, renal blood flow and renal vascular resistance were determined.

During the aminophylline period, no changes were observed neither in hematological data nor in renal function. When enalapril was started, we observed a erythropoiesis inhibition, characterized by a reduction in hematocrit, hemoglobin levels, reduction in red cell and reticulocyte count associated to a increase in iron stores. These changes were observed from the 4th week of enalapril treatment. No changes in erythropoietin levels occurred, and the renal plasma flow was unchanged. With enalapril withdrawal, an increase of erythropoiesis was observed, with re-establishment of polycythemia.

In conclusion, enalapril proved to be useful in control of post-transplant polycythemia in this study. The drug promoted a erythropoiesis inhibition, independently of erythropoietin levels.

## *8. Referências Bibliográficas*

Normas adotadas Herani, M. L. G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, Bireme, 1990, 45p.

- ABBRECHT, P. H.; GREENE, P - Serum Erythropoietin After Renal Homo Transplantation J Int Med 1966; 65(5):908-921.
- AEBERHARD, J. M.; SCHNEIDER, P. A.; VALLOTON, M.; KURTZ, A.; LESKI, M.- Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. Transplantation 1990; 50(4): 613-616.
- ADAMSON, J. W. - The relationship of erythropoietin and iron metabolism to red blood cell production in humans. Sem Oncol 1994; 21( 2 suppl 3) : 9-15.
- ANASTASSIADES, E.; HOWARTH, D.; HOWARTH, J. E.; SHANKS, D.; WATERS, H. M.; HYDE, K.; LIU YIN, J. A.; GEARY, C. G.; GOKAL, R. - Influence of azathioprine on the ferrokinetics of patients with renal failure before and after treatment with erythropoietin. Nephron 1994;67:291-296.
- BACON, B. R.; ROTHMAN, S. A.; RICANATI, E. S.; RASHAD, F. A; - Renal artery stenosis with erythrocytosis after renal transplantation. Arch Intern Med. 1980, 140: 1206-1211.
- BAKRIS, G. L.; SAUTER, E. R.; HUSSEY, J. L.; FISHER, J. W.; GABER, A. O.; WINSETT, R. - Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. N Engl J Med 1990; 323 (2): 86-90.
- BARBER, D. L.; D'ANDREA, A. D. - The erythropoietin receptor and the molecular basis of signal transduction. Sem Hematol 1992;29(4):293-304.
- BARBOUR, G. L. - Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. Arch Int. Med 1979;139:889-891.
- BARENBRÖCK, M.; SPIEKER, C.; RAHN, K. H.; ZIDEK, W. - Therapeutic efficiency of phlebotomy in posttransplant hypertension associated with erythrocytosis. Clin. Nephrol 1993; 40(4): 241-243.

- BESARAB, A.; CARO, J.; JARREL, B.; BURKE, J.; FRANCO, G.; MALLON, E.; KARSCH, R.- Effect of cyclosporine and delayed graft function on posttransplantation erythropoiesis. Transplantation 1985; 40(6): 624-31.
- BOYER, S.H.; BISHPO, T.R.; ROGERS, O.C.; NOYES, A.N.; FRELIN, L.P.; HOBBS, S.- Roles of erythropoietin, Insulin-like growth factor I and unidentified serum factors in promoting maturation of purified murine erythroid colony-forming units. Blood 1992; 80(10): 2503-2512.
- CONLON, P.J.; FARRELL, J.; DONOHOE, J.; CARMODY, M.; WALSH, J.J. - The beneficial effect of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. Transplantation 1993; 56(1): 217-219.
- CORREA, P.N.; AXELRAD, A.A.- Production of erythropoietic bursts by progenitor cells from adult human peripheral blood and an improved serum-free medium: role of insulinlike growth factor I. Blood 1991; 78(11): 2823-2833.
- DAGHER, F.J.; RAMOS, E.; ERSLEV, A.J.; ALONGI, S.V.; KARMI, S.A.; CARO, J. - Are the native kidneys responsible for erythrocytosis in renal allograft recipients? Transplantation, 1979; 28(6): 496-498.
- DANOVITZ, G.M.; JAMGOTCHIAN, N.J.; EGGEN, P.H.; PAUL, W.; BARRETT, J.D.; WILKINSON, A.; LEE, D.B.N.- Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. Clinical experience and observation of mechanism. Transplantation 1995; 60 (2): 132-137.
- EDWARDS, R.M.; AIYAR, N. - Angiotensin II receptor subtypes in the kidney. J. Am. Soc. Nephrol 1993; 3: 1642-1653.
- ERSLEV, A.J.- Classification of erythrocytes disorders. In Hematology, 3rd. Edition. Williams W.J et al., McGraw Hill Book Company, 1986.
- ERSLEV, A.J. - Humoral regulation of red cell production. Blood 1953; 8: 349-357.

- ERSLEV, A.J.; CARO, J.; BESARAB, A. - Why the kidney? Nephron 1985; 41: 213-216.
- FANG, G. X.; CHAN, P. C. K.; CHENG, K. P.; LI, M. K.; WONG, K. K.; CHAN, M. K.-  
Haematological changes after renal transplantation: differences between cyclosporin  
A and azathioprine therapy. Int Urol Nephrol 1990; 22(2): 181-187.
- FERNÁNDEZ-LUCAS, M.; MARCÉN, R.; VILAFRUELA, J.; TERUEL, J.L.; TATO, A.;  
RIVERA, M.; ORTUÑO, J.- Effect of rHuEPO therapy in dialysis patients on  
endogenous erythropoietin synthesis after renal transplantation. Nephron 1996;  
73:54-57.
- FISHER, J.W.- Extrarenal erythropoietin production J Lab. Clin. Med. 1979; 93 (5): 695-699.
- FISHER, J.W.- Prostaglandins and kidney erythropoietin production. Nephron 1980;  
25: 53-56.
- FRANCOS, G.C.; BURKE, J.F.; BESARAB, A.; JARRELL, B.E.; MARCOLINA, M.J.; MALL  
ON, E.- New insights into the mechanisms of post-transplant erythrocytosis.  
Transpl Proc 1988; 20(1): 449-452.
- FRASER, J.K.; LIN, F.K.; BERRIDGE, M.V.- Expression of high affinity receptors for  
erythropoietin on human bone marrow cells and on the human erythroleukemic cell  
line. Exp Hematol 1988; 16 : 836- 839.
- FRIED, W.- The liver as source of extrarenal erythropoietin production. Blood 1972;  
40(5): 671-677.
- FRIED, W.; BARONE-VARELLAS, J.; BARONE, T.; ANAGNOSTOU, A.- Effect of  
angiotensin infusion on extrarenal erythropoietin production. J Lab Clin Med 1982;  
99(4): 520-525.
- FRIED W.; JONASSON, O.; LANG, G.; SCHWARTZ, F.- The hematologic effect of  
androgen in uremic patients. Ann Int Med 1973; 79: 823-825.
- FRIMAN, S.; NYBERG, G.; BLOHME, I.- Erythrocytosis after renal transplantation:  
treatment by removal of the native kidneys. Nephrol Dial Transplant 1990; 5: 969-973.

- GASTON,R.S.; JULIAN,B.A.;BARKER,C.V.; DIETHELM, A.G.; CURTIS, J.J.- Enalapril safe and effective therapy for posttransplant erythrocytosis. Transpl Proc 1993; 25(1): 1029-1031.
- GASTON,R.S.; JULIAN,B.A.; CURTIS, J.J.- Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. Am J Kidney Dis 1994; 24(1): 1-11.
- GASTON,R.S.; JULIAN,B.A.; DIETHELM, A.G.; CURTIS, J.J.- Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. Ann Intern Med 1991;115(12):954-955.
- GOCH, J.; BIRGEGARD, G.; WIKSTROM, B.; TUFVESON, G.; DANIELSON, B.G.- Serum erythropoietin levels in the immediate kidney-posttransplant period. Nephron 1992; 60: 30-34.
- GOLDBERG, M.A.; DUNNING,S.P.; BUNN,H.F.- Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a *heme* protein. Science 1988; 242:1412-1415.
- GOSSMANN, J.; KACHEL, H.G.; SCHOEPPE, W.; SCHEUERMANN, E.H.- Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Transplantation 1993; 56(3):585-589.
- GOULD, A.B.; GOODMAN, S.; De WOLF, R.; ONESTI, G.; SWARTZ, C.- The interrelation of the renin system and erythropoietin in rats. J Lab Clin Med 1980; 96(3): 523-534.
- GOULD, A.B.; GOODMAN, S.; GREEN, D.- An *in vivo* effect of renin on erythropoietin formation. Lab Invest 1973; 28(6): 719-722.
- GREKAS,D.; DIOUDIS, C.; VALKOUMA, D.; PAPOULIDOU, F.; TOURKANTONIS, A.-Theophylline modulates erythrocytosis after renal transplantation. Nephron 1995; 70 (1): 25-27.
- GRIFFING, G.T.; MELBY, J.C.- Enalapril (MK-421) and the white cell count and hematocrit. Lancet 1982; 1: 1361



- GRUBER, S.A.; SIMMONS, R.L.; NAJARIAN, J.S.; VERCELLOTTI, G.; ASCHER, N.L.; PAYNE, W.D.; DUNN, D.L.; SUTHERLAND, D.E.R.; FRYD, D.S.- Erythrocytosis and thromboembolic complications after renal transplantation: results from a randomized trial of cyclosporine versus azathioprine antilymphocyte globulin. Transplant Proc 1988; 20(3) Suppl 3: 948-950.
- HEIDENREICH, S.; TEPEL, M.; FAHRENKAMP, A.; RAHN, K.H.- Prognostic value of serum erythropoietin levels in late acute rejection of renal transplants. A.J.K.D. 1995; 25(5): 775-780.
- HERNÁNDEZ, E.; MORALES, J.M.; ANDRÉS, A.; ORTUÑO, B.; PRAGA, M.; ALCAZAR, J.M.; FERNÁNDEZ, G.; RODICIO, J.L. - Usefulness and safety of treatment with captopril in posttransplant erythrocytosis. Transplant Proc 1995; 27(4): 2239-2241
- HIRIKATA, H.; ONOYAMA, K.; HORI, K.; FUJISHIMA, M.- Participation of the renin-angiotensin system in the captopril induced worsening of anaemia in chronic haemodialysis patients. Clin Nephrol 1986; 26: 27.
- HIRIKATA, H.; ONOYAMA, K.; ISEKI, K.; KUMAGAI, H.; FUJIMI, S.; OMAI, T.- Worsening of anaemia induced by long-term use of captopril in haemodialysis patients. Am J Nephrol 1984; 4: 355
- HOLLEMBERG, N.K.; FISHER, N.D.L.- Renal circulation and blockade of the renin-angiotensin system. Is angiotensin-converting inhibition the last word? Hypertension 1995; 26(4): 602-609.
- IANHEZ, L.E.; DA FONSECA, J.A.; CHOCAIR, P.R.; MASPES, V.; SABBAGA, E.- Polycythemia after kidney transplantation. Influence of the native kidneys on the production of hemoglobin. Urol.Int. 1977; 32: 382-392.
- ILAN, Y.; DRANITZKI-ELHALLEL, M.; RUBINGER, D.; SILVER, J.; POPOVTZER, M.M.- Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. Transplantation 1994; 57(5): 661-4.

- INNES,A.; PAL, C.R.; DENNIS, M.J.; RYAN, J.J.; MORGAN, A.G.; BURDEN, R.P.-  
Post transplant erythrocytosis and immunossupression with cyclosporin A: a case  
control study. Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 588-591.
- JACOBSON, L.O.; GOLDWASSER, E.; FRIED, W.; PLZAK, L. - Role of the kidney in  
erythropoiesis. Nature 1957, 179: 633-635.
- JEFREY,R.F.; KENDALL,R.G.; PRABHU,P.;NORFOLK, D.R.; WILL,E.J.; DAVISON,  
A.M.- Re-establishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure  
following renal transplantation. Clin.Nephrol 1995;44(4):241-247.
- JENSEN, J.D.; EISKJÆR, H.; BAGGER, J.P.; PERDERSEN, E.B.- Elevated levels of  
erythropoietin in congestive heart failure. Relationship to renal perfusion and plasma  
renin. J Int Med 1993; 233: 125-130.
- JENSEN,J.D.;HANSEN,H.E.;PEDERSEN,E.B.- Increased serum erythropoietin level  
during azathioprine treatment in renal transplant recipients. Nephron 1994;  
67:297-301.
- JULIAN, B.A.; GASTON, R.S.; BARKER, C.V.; KRYSTAL, G.; DIETHELM, A.G.;  
CURTIS, J.J.- Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in post transplant  
erythrocytosis. Kidney Int 1994; 46: 1397- 1403.
- KAMPER, A.L.; NIELSEN, O.J.- Effect of enalapril on haemoglobin and serum  
erythropoietin in patients with chronic nephropathy. Scand J Clin Lab Invest 1990;  
50:611.
- KESSLER,M.-Erythropoietin and erythrocytosis in renal transplantation. Nephrol.Dial.  
Transplant. 1995; 10(suppl.6):114-116.
- KEUSH, G.; JUNGBLUTH, H.; FEHR, J.; MÜHLETHALER, K.; BISWANGER, U.-  
Erythrocytosis after kidney allotransplantation: hematological characterization and  
complications . Proceedings of EDTA, 1985: 153 (abstract)

- KORZETS, A.; ZEVIN, D.; CHAGNAC, A.; GAFTER, U.; WEINSTEIN, T.; ORI, Y.; LEVI, J.- Angiotensin-converting enzyme inhibition and anaemia in renal patients. Acta Haematol 1993; 90 : 202- 205.
- KRULL, F.; BÖKENKAMP, A.; OFFNER, G.- Post-Renal transplant erythrocytosis in a child. Pediatr Nephrol 1992; 6: 192-3.
- LOFTUS, W.K.; IERINO, F.; MATHEW, T.H.- Enalapril and anaemia. Med J Aust 1988; 148: 209.
- MAXWELL, A.P.; LAPPIN, T.J.; JOHNSTON, C.F.; BRIDGES, J.M.; McGEOWN, M.G.-Erythropoietin production in kidney tubular cells. Br.J. Hematol 1990;74: 535-539.
- MOORE, L.W.; SMITH, S.O.; WINSETT,R.P.; ACCHIARDO,S.R.; GABER,A.O.- Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. Clin.Transplantation 1994; 8: 358-364.
- MOULIN,B.; OLLIER,J.; GEORGE,F.; PURGUS,R.; ROUX,F.; SAMPOL,J.; OLMER,M.- Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study. Nephron 1995;69:259-266.
- MOURAD, G.; RIBSTEIN, J.; MIMRAN, A. - Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. Kidney Int 1993; 43: 419-425.
- MULDOON T.G.; EVANS,A.C.: Hormones and their receptors. Arch.Int.Med 1988;148:961-967.
- MULHERN, J.G; LIPKOWITZ, G.S.; BRADEN, G.L.; MADDEN, R.L.; O'SHEA,M.H.; HARVILCHUCK,H.; GUARNERA,J.M.; GERMAIN,M.J.- Association of post-transplant erythrocytosis and microalbuminuria: response to angiotensin-converting enzyme inhibition. Am.J.Nephrol 1995;15:318-322.

- MURRAY, B.M.; VENUTO, R.C.; KOHLI, R.; CUNNINGHAM, E.E.- Enalapril associated acute renal failure in renal transplants: possible role of cyclosporine. Am.J. Kidney Dis. 1990; XVI(1): 66-69.
- MYERS, B.D.; SOMMER, F.G.; LI, K.; TOMLANOVICH, S.; PELC, N.; McDONNELL, C.; PAGTALUNAN, E.; NEWTON, L.; JAMISON, R.- Determination of blood flow to the transplanted kidney. Transplantation 1994; 57(10): 1445-1450.
- NANKIVELL, B.J.; ALLEN, R.D.; O'CONNEL, P.J.; CHAPMAN, J.R.- Erythrocytosis after renal transplantation. Risk factors and relationship with GFR. Clin. Transplant 1995; 9(5): 372-382.
- NAST, C.C.; BARBA, L.; DANOVITCH, G.M.; ETTENGER, R.B.; WILKINSON, A.- Intrarenal extramedullary erythropoiesis in renal allograft fine-needle aspirates. Am.J. Kidney Dis. 1995; 25(1): 46-50.
- NIES, B.A.; COHN, R.; SCHRIER, S.L.- Erythremia After Renal Transplantation. N Engl Med.J. 1982; 273: 875.
- NOWICKI, M.; KOKOT, F.; WIECEK, A.- Influence of the renin-angiotensin system stimulation on erythropoietin production in patients with various forms of arterial hypertension. Nephron 1993; 65: 527-532.
- OGAWA, M.- Effects of hemopoietic growth factors on stem cells in vitro. Hematol-Oncol Clin North Am 1989; 3(3): 453-464.
- OK, E.; AKÇIÇEK, F.; TÖZ, H.; KÜRSAT, S.; BASÇI, A.; MEES, E.J.D.- Comparison of the effects of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. Transplantation 1995; 59(11): 1623-1626.
- ONOHAMA, K.; SANAI, T.; MOTOMURA, K.; FUJISHIMA, M.- Worsening of anaemia by angiotensin converting enzyme inhibitors and its prevention by antiestrogenic steroid in chronic haemodialysis patients. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13 (suppl 3) : S27-S30.

- PAUL, P.; ROTHMANN, S.A.; MEAGHER, R.C.- Modulation of erythropoietin production by adenosine. J Lab Clin Med 1988; 112: 168-173
- PERAZELLA, M.; BIA, M.J.- Posttransplant erythrocytosis: case report and review of newer treatment modalities. J Am Soc Nephrol 1993;3:1653-1659
- PERAZELLA, M.; McPHEDRAN, P.; KLIGER, A.; LORBER, M.; LEVY, E.; BIA, M.J.- Enalapril treatment of posttransplant erythrocytosis: efficacy independent of circulating erythropoietin levels. Am J Kidney Dis 1995; 26(3):495-500.
- POLLAK, K.; MADDUX, M.S.; COHAN, J.; JACOBSSON, P.K.; MOZES, M.F.- Erythrocytemia following renal transplantation: influence of diuretic therapy. Clin Nephrol 1988; 29(3): 119-123
- QUNIBI, W.Y.; BARRI, Y.; DEVOL, E.; AL-FURAYH, O.; SHET, K.; TAHER, S.- Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. Kidney Int 1991;40(6): 1153-1159.
- RAMOS, E.L.; BALAGTAS, R.- Post transplant erythrocytosis. J Nephrol 1992;5:9-13.
- RATCLIFFE, P.J. - Molecular biology of erythropoietin. Kidney Int 1993, 44: 887-904.
- REID, C.D.L.- *In vitro* studies of normal and pathological erythropoiesis. Br J Haematol 1992;82:483-487.
- REJMAN, A.S.M.; GRIMES, A.J.; MARY COTES, P.; MANSELL, M.A.; JOEKES, A.M.- Correction of anaemia following renal transplantation: serial changes in serum immunoreactive erythropoietin, absolute reticulocyte count and red-cell creatine levels. Br J Haematol 1985; 61: 421-431.
- RELL, K.; KOZIAK, K.; JARZYO, I.; MIECZYSAW, L.; GACIONG, Z.- Correction of post transplant erythrocytosis with enalapril. Transplantation 1994; 57(7): 1059-63.
- ROSTAING, L.; BOISSEAU, M.; DURAND, D.; HUYN, A.; LLOVERAS, J.J.; SUC, J.M. - Successful treatment of post-renal transplant erythrocytosis with enalapril. Transpl Proc 1993; 25(3): 2325 -2326.

- ROSTAING,L.; BOISSEAU,M.; HUYN,A.; DURAND,D.- Correction of post-renal transplant erythrocytosis by enalapril. Scand J Urol,Nephrol. 1995;29: 399-406.
- ROSTAING,L.; DEMUR,A.; HUYN,A.; DURAND, D.; LLOVERAS,J.J.; SUC,J.M.- Erythrocytosis after renal transplant:study of erythroid progenitors and response to enalapril. Transplant.Proc.1994;26(1): 280-281.
- SAURON, C.; BERTHOUX, P.; BERTHOUX, F.; ALAMARTINE, E.; DIAB, N.; BROYET, C.; HACINI, J.- New insights and treatment in posttransplant polycythemia (Erythrocytosis) of renal recipients. Transpl Proc 1993; 25(1): 1032 - 1033.
- SCHMIDT, R.; KUPIN, W.; MOZES, M.- Influence of the pretransplant hematocrit level on early graft function in primary cadaveric renal transplantation. Transplantation 1993; 55 (5): 1034-40.
- SCHUREK,H.J.; JOST,U.; BERTRAM,H.; BAUMGART,H.- Preglomerular cortical oxigen diffusion shunt: a prerequisite for effective erythropoietin regulation. Contrib Nephrol 1989;76:57-676.
- SIZELAND, P. C. B.; BAILEY, R. R.; LYNN, K.L.;ROBSON, R.A.- Anaemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in renal transplant recipients. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (suppl 7): S 117
- SONODA, Y.; MAEKAWA, T.; KUZUYAMA, Y.; CLARK, S. C.; ABE, T. - Human Interleukin-9 supports formation of a subpopulation of erythroid bursts that are responsive to Interleukin-3. Am J Hematol 1992;41:84-91.
- SPIVAK, J.L.- Erythropoietin - A review. Nephron 1989; 52: 289-294.
- SPIVAK,J.L.-The clinical physiology of erythropoietin. Sem Hematol 1993;30(4) Suppl 6: 2-11.
- STOCKENHUBER, F.; GEISSLER, K.; SUNDER, G. - Erythrocytosis in renal graft recipients is not due to elevated erythropoietin serum levels. Proceedings of EDTA. 1985: 153 (abstract)

- STOCKENHUBER, F.; GEISSLER, K.; SUNDER-PLASSMANN, G.; KURZ, R. W.; BALCKE, P.; STEININGER, R.; MUEHLBACHER, F.; HINTERBERGER, W.- Erythrocytosis in renal graft recipients due to a direct effect of cyclosporine. Transplant Proc. 1989;21(1):1560-1562.
- SUN, C.H.; WARD, H.J.; PAUL, W.L.; KOYLE, M.A.; YANAGAWA, N.; LEE, D.B.N.- Serum erythropoietin levels after renal transplantation. N Engl J Med 1989; 321(3): 151-157.
- SWALES, J.D.; EVAND, D.B.- Erythremia in Renal Transplantation. Br Med J 1969; 2:80
- TABBARA, I.A.- Erythropoietin: biology and clinical applications. Arch Int Med 1993;153: 298-304.
- TERASAKI, P.I.; KOYAMA, H.; CECKA, J.M.; GJERTSON, D.W.- The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. Transplantation 1994;57:1450-1454.
- TERUEL, J.L.; FERNÁNDEZ-JUAREZ, G.; MARCÉN, R.; NOGUEIRA, J.; ORTUÑO, J.- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on anemia in hemodialyzed patients. Nephron 1996;73:113.
- THEVENOD, F.; RADTKE, H.W.; FASSBINDER, W.- Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. Kidney Int 1983; 24: 227-32.
- THOMAS, D.J.; MARSHALL, J.; ROSS RUSSELL, R.W.; WETHERLEY-MEIN, T.C.; DuBOULAY, G.H.; PEARSON, T.C.; SYMON, L.; ZILKHA, E.- Effects of hematocrit on cerebral blood flow in man. Lancet 1977;2:941-943.
- TORREGROSA, J.V.; CAMPISTOL, J.M.; MONTESINOS, M.; ROGADA, A.G.; ANDREW, J.; OPPENHEIMER, F.- Efficacy of captopril on posttransplant erythrocytosis. long term follow-up. Transplantation 1994; 58(3): 311- 14.
- UENO, M.; BROOKINS, J.; BECKMAN, B.; FISHER, J.W.- A1 and A2 adenosine receptor regulation of erythropoietin production. Life Sci 1988; 43 (3): 229-237.

- VLAHAKOS, D. V.; CANZANELLO, V. J.; MADAIO, M. P.; MADIAS, N. E. -  
Enalapril -associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension.  
Am. J. Kidney Dis. 1991;17(2): 199-205.
- WICKRE, C.G.; NORMAN, D.J.; BENNISON, A.; BARRY, J.M.; BENNETT, W.M.-  
Postrenal Transplant Erythrocytosis: A review of 53 Patients. Kidney Int 1983;23:  
731- 737.
- WIDE, L.; BENGTTSSON, C.; BIRGEGARD, G.- Circadian rhythm of erythropoietin in  
human serum. Br J Haematol 1989; 72: 85-90.



## *9. Apêndices*

## APÊNDICE 1

Dados demográficos pré-transplante

Paciente	sexo	idade	cor	doença de base	número de transfusões	Rha EPO	tabagismo	nefrectomia
1.JBG	masc	31	Bco	GNC s/br	1	não	não	não
2.VB	masc	50	Bco	Indeterm	8	não	não	não
3.JDO	masc	30	Bco	GNC s/br	4	não	não	não
4.CRZ	masc	21	Bco	GNCresc	6	não	não	não
5.WPR	masc	54	Bco	HAS(RV?)	zero	sim	não	não
6.JLD	masc	36	Bco	Diabetes	28	não	não	não
7.FDR	masc	34	Pdo	GNC s/br	5	não	não	não
8.AJS	masc	39	Pdo	Indeterm.	5	não	não	não
9.MCVB	fem	29	Bco	LES	10	não	não	não
10.NPC	masc	28	Bco	GNC	9	não	não	não
11.RPA	masc	30	bco	GNC	zero	não	não	não
12.PSS	masc	22	Pdo	GNC	3	não	não	não
13.KCO	fem	16	Bco	Alport	25	não	não	não
14.EF	masc	28	Bco	GnMP I	12	não	não	não
15.AMEA	fem	28	Bco	GNC	6	não	não	não
16.JAB	masc	36	Bco	indeterm	5	não	não	não
17.MA	masc	35	Am	GNC	2	não	não	não
18.JBL	masc	48	Bco	LES	zero	sim	não	não
19.JRD	masc	38	Bco	GNC s/br	4	não	não	não
20.ABC	masc	27	Bco	GNC	6	não	não	não
21.LPC	fem	43	Bco	Indeterm	3	não	não	não
22.JMS	masc	29	Pdo	HAS	6	não	não	não
23.PRC	masc	31	Bco	Indeterm	zero	não	não	não
24.FAF	masc	31	Bco	GNC	3	não	não	não
25.VRS	masc	27	Pdo	GNC s/br	3	não	não	não
26.CRBL	masc	42	Bco	GNC		não	não	não
27.JS	fem	21	Bco	Indeterm	3	sim	não	não
média		32			6			
erro padrão		2			1			

br=biópsia renal.GNC = glomerulonefrite crônica.GNMP I =glomerulonefrite membranosa proliferativa tipo I. Indeterm.= indeterminada. HAS=Hipertensão arterial sistêmica. LES=lupus eritematoso sistêmico.RV=renovascular.

## APÊNDICE 2

Dados referentes ao período pré-transplante

Paciente	tempo diálise	HAS	medicação em uso	Htc pré
1.JBG	14	sim	iECA, nifedipina	26.2
2.VB	10	sim	iECA	28.0
3.JDO	30	sim	$\beta$ bloqueador	19.4
4.CRZ	30	sim	nifedipina	24.5
5.WPR	25	sim	$\beta$ bloqueador	26.5
6.JLD	36	sim	Insulina	27.0
7.FDR	24	sim	Nifedipina, metildopa	27.0
8.AJS	13	sim	nifedipina	35.2
9.MCVB	6	sim	nifedipina	17.0
10.NPC	9	sim	$\beta$ bloqueador	19.5
11.RPA	6	não		20.0
12.PSS	24	sim	iECA	22.8
13.KCO	40	não		18.3
14.EF	33	sim	$\beta$ bloqueador	20.0
15.AMEA	18	não	iECA, prazosin	20.5
16.JAB	13	sim	Metildopa	29.0
17.MA	36	sim	iECA	21.4
18.JBL	48	sim	Nifedipina	22.0
19.JRD	10	sim	Metildopa, furosemide	21.1
20.ABC	18	sim	nifedipina, iECA	19.8
21.LPC	20	não		23.5
22.JMS	37	sim	iECA	22.8
23.PRC	29	sim	Nifedipina	27.0
24.FAF	38	sim	Nifedipina	16.0
25.VRS	36	sim	Nifedipina	23.2
26.CRBL	5	não		
27.JS	30	não	Nifedipina	23.2
média	24			23.1
erro padrão	2			8.4

HTC= hematócrito, PTE = policitemia

### APÊNDICE 3

Dados pós-transplante renal

Paciente	doador	AZA	PRED	CYA	OUTRAS DROGAS	tempo HTC nl	tempo PTE (meses)
1.JBG	HLA II	100	10	200	Nifedipina	2	4
2.VB	HLA I	100	10	não	Nifedipina	1	2
3.JDO	cadáver	100	5	200	Metildopa	2	3
4.CRZ	HLA I	75	5	não	$\beta$ bloqueador	2	19
5.WPR	cadáver	100	5	150	$\beta$ bloqueador	2	8
6.ILD	cadáver	50	5	200	Insulina	2	11
7.FDR	cadáver	150	10	200	$\beta$ bloq+Metildopa	2	5
8.AJS	HLA I	50	5	não	Nifedipina	1	14
9.MCVB	cadáver	50	5	150	Metildopa	3	6
10.NPC	HLA II	150	5	DST	$\beta$ bloqueador	1	38
11.RPA	HLA II	100	5	200		2	4
12.PSS	HLA II	100	10	200	Nifedipina	2	6
13.KCO	cadáver	50	5	150		2	4
14.EF	cadáver	100	10	200	$\beta$ bloqueador	2	11
15.AMEA	HLA I	50	5	não	$\beta$ bloqueador	2	4
16.JAB	HLA II	75	10	300	Nifedipina	1	3
17.MA	cadáver	100	10	200	Metildopa	2	6
18.JBL	cadáver	50	5	250	Nifedipina	5	8
19.JRD	HLA II	150	5	200	Nifedipina	1	2
20.ABC	HLA I	150	5	não		2	6
21.LPC	cadáver	75	5	150		3	4
22.JMS	cadáver	100	10	200	$\beta$ bloqueador Nifedipina	3	7
23.PRC	cadáver	50	10	200	Nifedipina	2	7
24.FAF	cadáver	100	10	200		3	9
25.VRS	cadáver	50	10	200		1	10
26.CRBL	HLA I	150	5	não		2	7
27.JS	cadáver	100	10	200	Nifedipina	1	2
média						2	8
erro padrão						1	1

## APÊNDICE 4

Valores de Hemoglobina (g/dl) x Períodos de Estudo completo (Grupo A)

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	18,6	21,0	20,1	19,7	19,5	11,6	16,3
2.VB	19,1	19,9	18,9	18,1	17,0	15,1	15,1
3.JDO	18,1	17,8	18,0	18,0	17,6	17,2	19,5
4.CRZ	19,3	18,1	17,9	17,7	17,3	16,4	17,6
5.WPR	18,2	18,2	15,8	17,7	16,7	15,8	17,0
6.JLD	19,9	19,8	20,5	19,1	20,6	15,1	20,4
7.FDR	18,1	18,5	17,9	19,3	18,4	15,1	17,3
8.AJS	18,4	17,7	19,0	17,8	18,8	16,3	17,1
9.MCVB	18,0	19,0	18,8	19,3	18,2	13,6	16,1
10.NPC	18,2	17,3	16,4	16,4	16,9	14,8	17,7
11.RPA	19,7	20,2	19,1	19,4	18,1	13,0	15,8
12.PSS	18,9	18,0	18,0	17,6	19,7	14,4	17,2
13.KCO	18,9	16,9	18,0	15,9	17,1	16,0	16,7
14.EF	19,6	19,3	19,7	19,8	19,3	13,2	18,6
15.AMEA	19,0	16,2	17,4	16,7	17,8	15,6	16,4
16.JAB	17,0	17,0	17,3	16,3	18,1	14,9	17,8
17. MA	19,3	19,7	19,0	21,3	19,4	16,7	18,7
<b>média</b>	<b>18,7</b>	<b>18,5</b>	<b>18,3</b>	<b>18,3</b>	<b>18,3</b>	<b>15,0</b>	<b>17,4</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,7</b>	<b>1,3</b>	<b>1,2</b>	<b>1,4</b>	<b>1,1</b>	<b>1,5</b>	<b>1,4</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>	<b>0,3</b>
<b>variação</b>	<b>17,0-19,9</b>	<b>16,2-21,0</b>	<b>15,8-20,5</b>	<b>15,9-21,3</b>	<b>16,7-20,6</b>	<b>11,6-17,2</b>	<b>15,1-20,4</b>

## APÊNDICE 5

Valores de hematócrito (%) nos diversos períodos de estudo completo-grupo A

	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	56,3	63,1	56,0	62,0	59,0	35,0	47,7
2.VB	57,3	58,3	57,5	54,1	54,6	45,2	47,3
3.JDO	56,9	55,7	53,9	56,3	54,1	51,6	56,5
4.CRZ	56,1	54,5	53,2	52,2	52,6	48,7	51,2
5.WPR	51,1	53,1	47,0	53,2	50,2	47,5	50,4
6.JLD	57,6	60,7	58,1	53,5	60,4	44,8	61,7
7.FDR	53,9	53,6	50,1	56,1	52,1	46,8	52,6
8.AJS	51,8	49,4	58,4	54,9	56,6	47,7	50,7
9.MCVB	57,0	57,6	52,9	55,4	54,6	42,1	51,9
10.NPC	54,3	48,6	46,4	46,1	51,2	42,9	50,0
11.RPA	59,3	57,5	53,5	57,4	55,9	40,0	46,8
12.PSS	53,1	51,3	51,0	52,1	59,6	41,7	49,7
13.KCO	55,9	48,5	52,6	49,2	51,9	47,5	48,7
14.EF	56,9	54,2	56,2	59,7	56,4	40,8	54,1
15.AMEA	55,3	45,7	50,1	50,1	51,0	45,2	50,1
16.JAB	50,9	51,6	51,0	47,8	55,0	43,1	53,4
17.MA	58,1	56,6	54,8	61,3	59,8	48,9	53,5
<b>média</b>	<b>55,4</b>	<b>54,1</b>	<b>53,1</b>	<b>54,2</b>	<b>55,0</b>	<b>44,7</b>	<b>51,5</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>2,5</b>	<b>4,6</b>	<b>3,6</b>	<b>4,5</b>	<b>3,3</b>	<b>4,1</b>	<b>3,7</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,6</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>	<b>1,1</b>	<b>0,8</b>	<b>1,0</b>	<b>0,9</b>
<b>variação</b>	<b>50,9-59,3</b>	<b>45,7-63,1</b>	<b>46,4-58,4</b>	<b>46,1-62,0</b>	<b>50,2-60,4</b>	<b>35,0-51,6</b>	<b>46,8-61,7</b>

## APÊNDICE 6

Total de hemácias ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) nos períodos do estudo completo-grupo A

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	5,9	6,3	5,5	6,1	5,7	3,3	4,6
2.VB	6,3	6,4	6,3	5,8	5,6	4,9	5,1
3.JDO	6,4	6,5	6,3	6,6	6,2	4,9	5,8
4.CRZ	6,1	5,7	5,7	5,6	5,7	5,5	5,8
5.WPR	5,3	5,5	5,3	5,3	5,0	5,0	5,5
6.JLD	6,1	6,0	5,9	5,4	5,9	4,5	5,8
7.FDR	6,2	6,1	5,5	6,2	5,7	5,0	6,0
8.AJS	5,3	5,2	5,9	5,4	5,5	4,9	5,4
9.MCVB	5,7	6,3	5,9	5,9	5,8	4,4	5,4
10.NPC	5,5	5,4	5,2	5,9	5,5	4,8	5,5
11.RPA	6,4	6,8	6,0	6,2	6,0	4,4	5,4
12.PSS	5,6	5,9	5,8	5,4	5,9	4,3	5,2
13.KCO	5,7	5,1	5,5	4,9	5,1	4,7	5,0
14.EF	5,9	5,4	5,7	6,1	5,7	4,2	5,6
15.AMEA	5,5	4,4	4,9	4,6	5,2	4,7	5,0
16.JAB	5,6	5,3	5,4	5,2	5,6	4,7	5,1
17.MA	6,9	7,2	7,0	7,4	7,2	5,4	6,0
<b>média</b>	<b>5,9</b>	<b>5,8</b>	<b>5,8</b>	<b>5,8</b>	<b>5,7</b>	<b>4,7</b>	<b>5,4</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,4</b>	<b>0,7</b>	<b>0,5</b>	<b>0,7</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>variação</b>	<b>5,3 - 6,9</b>	<b>4,4 - 7,2</b>	<b>4,9 - 7,0</b>	<b>4,6 - 7,4</b>	<b>5,0 - 7,2</b>	<b>3,3 - 5,5</b>	<b>4,6 - 6,0</b>

## APÊNDICE 7

Número absoluto de reticulócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), nos períodos de estudo completo.

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	88,5	107,1	110,0	140,3	79,8	69,3	92,6
2.VB	94,1	64,0	113,4	58,0	56,0	29,4	96,9
3.JDO	96,0	78,0	138,6	66,0	62,0	82,6	98,0
4.CRZ	122,0	114,0	51,3	72,8	115,0	99,0	98,0
5.WPR	148,4	121,0	68,9	84,8	170,0	60,0	75,8
6.JLD	110,0	114,0	59,0	86,4	94,4	45,0	92,8
7.FDR	86,8	61,0	55,0	62,0	57,0	45,0	78,0
8.AJS	116,6	260,0	118,0	135,0	122,3	58,8	58,8
9.MCVB	nr	nr	nr	177,0	116,0	54,6	145,8
10.NPC	nr	nr	nr	nr	60,0	48,0	57,5
11.RPA	64,0	61,0	60,0	86,8	60,0	30,8	42,4
12.PSS	72,8	68,0	98,6	54,0	70,8	60,2	57,2
13.KCO	57,0	102,0	126,5	73,5	122,4	75,0	122,0
14.EF	59,0	75,6	165,3	207,4	108,3	46,2	168,0
15.AMEA	110,0	110,0	112,7	78,2	71,4	51,7	65,0
16.JAB	67,2	127,2	81,0	78,0	72,8	76,3	102,0
17.MA	144,9	72,0	105,0	74,0	114,0	78,0	113,4
<b>média</b>	<b>95,5</b>	<b>102,3</b>	<b>97,6</b>	<b>95,9</b>	<b>91,3</b>	<b>59,4</b>	<b>92,0</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>29,7</b>	<b>49,6</b>	<b>34,0</b>	<b>44,9</b>	<b>32,2</b>	<b>18,7</b>	<b>33,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>7,7</b>	<b>12,8</b>	<b>8,8</b>	<b>11,2</b>	<b>7,8</b>	<b>4,5</b>	<b>8,0</b>
<b>variação</b>	<b>57,0-148,3</b>	<b>61,0-260,0</b>	<b>51,3-165,3</b>	<b>54,0-207,3</b>	<b>56,0-170,0</b>	<b>29,4-99,0</b>	<b>42,4-168,0</b>



## APÊNDICE 8

Hemoglobina corpuscular média -HCM- (pg) nos períodos do estudo completo.

	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	31,1	33,0	36,1	31,9	34,0	34,9	35,3
2.VB	30,2	30,8	29,9	31,2	30,0	29,6	29,2
3.JDO	28,1	27	28,4	27,0	27,9	34,6	33,0
4.CRZ	31,6	31,3	31,6	31,3	30,1	29,0	34,0
5.WPR	33,9	32,9	31,2	33,1	33,1	31,5	30,4
6.JLD	32,3	32,6	34,5	34,9	34,5	33,4	34,1
7.FDR	29,1	30,2	32,0	30,9	32,4	29,7	30,0
8.AJS	34,5	33,7	31,8	32,5	36,8	33,1	32,0
9.MCVB	31,3	30,3	31,3	32,6	31,2	30,8	28,9
10.NPC	31,6	31,9	31,6	30,3	30,6	30,4	32,1
11.RPA	30,5	31,2	31,6	31,0	30,0	29,0	29,2
12.PSS	33,5	30,6	31	32,1	33,1	33,2	32,7
13.KCO	32,9	32,8	32,5	32,3	33,3	33,8	33,4
14.EF	33,2	35,5	34,2	32,3	33,8	31,2	33,2
15.AMEA	34,5	36,6	35,4	36,2	34,5	32,9	32,7
16.JAB	31,4	31,7	31,8	32,0	32,0	31,7	31,9
17.MA	27,8	27,1	26,9	28,7	26,9	30,4	30,8
<b>média</b>	<b>31,6</b>	<b>31,7</b>	<b>31,9</b>	<b>31,8</b>	<b>32,0</b>	<b>31,7</b>	<b>31,9</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>2,0</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2,1</b>	<b>2,6</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,5</b>	<b>0,6</b>	<b>0,6</b>	<b>0,5</b>	<b>0,6</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>
<b>variação</b>	<b>27,8 - 34,5</b>	<b>27,0 - 36,6</b>	<b>26,9 - 36,1</b>	<b>27,0 - 36,2</b>	<b>26,9 - 36,8</b>	<b>29,0-34,9</b>	<b>28,9 - 35,3</b>

## APÊNDICE 9

Volume corpuscular médio -VCM-(fl) nos períodos de estudo - grupo completo

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	94,0	99,1	100,8	100,6	100,0	105,0	103,0
2.VB	90,5	90,1	91,2	93,0	96,0	88,0	92,0
3.JDO	88,4	84,7	85,2	84,2	83,0	103,0	97,0
4.CRZ	91,8	94,0	94,0	93,0	92,0	87,0	88,0
5.WPR	95,0	95,8	97,8	100,0	100,0	95,0	90,0
6.JLD	93,6	100,0	97,7	97,7	101,0	99,0	101,0
7.FDR	86,7	87,6	90,1	89,6	91,5	92,0	91,0
8.AJS	97,0	94,0	97,6	101,0	101,0	97,0	97,0
9.MCVB	99,0	91,6	88,0	93,6	93,2	95,0	87,0
10.NPC	93,0	89,7	89,2	85,5	92,8	88,0	91,0
11.RPA	91,9	88,8	88,4	91,9	92,0	90,0	86,0
12.PSS	94,3	87,0	88,0	95,0	96,0	96,0	94,0
13.KCO	97,5	93,9	94,8	100,0	101,0	100,0	95,0
14.EF	99,5	99,7	97,5	97,5	99,0	96,0	97,0
15.AMEA	100,5	102,9	101,8	109,0	98,0	96,0	100,0
16.JAB	91,2	92,2	92,4	93,0	98,0	95,0	97,0
17.MA	83,3	77,8	77,7	82,7	82,7	91,0	90,0
<b>média</b>	<b>93,4</b>	<b>92,3</b>	<b>92,5</b>	<b>94,5</b>	<b>95,1</b>	<b>94,9</b>	<b>93,9</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>4,6</b>	<b>6,3</b>	<b>6,2</b>	<b>6,8</b>	<b>5,7</b>	<b>5,1</b>	<b>5,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>1,1</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>	<b>1,6</b>	<b>1,4</b>	<b>1,2</b>	<b>1,2</b>
<b>variação</b>	<b>83,3 - 100,5</b>	<b>77,8-102,9</b>	<b>77,7- 101,8</b>	<b>82,7-109,0</b>	<b>82,7-101,0</b>	<b>87,0-105,0</b>	<b>86,0-103,0</b>

## APÊNDICE 10

Total de Leucócitos ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ ) nos períodos de estudo do grupo completo

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	8,6	6,4	7,4	8,3	9,8	8,8	10,3
2.VB	6,3	7,0	7,2	6,5	6,7	8,0	7,5
3.JDO	8,5	7,8	8,1	12,5	9,4	9,0	12,3
4.CRZ	6,9	8,0	7,9	6,6	7,5	6,6	6,9
5.WPR	6,6	6,6	6,0	5,5	6,8	5,7	5,4
6.JLD	6,1	4,5	4,7	5,4	5,4	5,5	6,1
7.FDR	8,9	8,6	8,7	11,5	8,9	8,0	9,3
8.AJS	6,3	6,2	6,0	5,9	5,8	5,1	6,0
9.MCVB	12,0	14,1	10,8	7,7	5,4	7,4	10,0
10.NPC	5,7	5,2	5,3	7,0	5,6	6,0	5,3
11.RPA	5,2	5,3	5,4	5,3	5,5	4,7	6,1
12.PSS	6,3	7,1	8,3	7,2	6,5	6,2	7,2
13.KCO	7,1	6,3	7,9	5,4	5,9	6,1	5,9
14.EF	5,4	8,1	5,5	7,4	5,7	6,4	7,8
15.AMEA	7,4	6,6	6,0	6,7	6,7	4,9	4,7
16.JAB	6,7	7,7	8,4	9,0	7,7	11,9	7,1
17.MA	6,9	5,8	6,4	9,8	6,5	6,3	7,9
<b>média</b>	<b>7,1</b>	<b>7,1</b>	<b>7,1</b>	<b>7,5</b>	<b>6,8</b>	<b>6,9</b>	<b>7,4</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>1,6</b>	<b>2,1</b>	<b>1,6</b>	<b>2,1</b>	<b>1,4</b>	<b>1,8</b>	<b>2,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,4</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,5</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>	<b>0,5</b>
<b>variação</b>	<b>5,2 a 12,0</b>	<b>4,5 a 14,1</b>	<b>4,7 a 10,0</b>	<b>5,3 a 12,5</b>	<b>5,4 a 9,8</b>	<b>4,7 a 11,9</b>	<b>4,7 a 12,3</b>

## APÊNDICE 11

Contagem de plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) x períodos do estudo completo (grupo A)

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	225	246	229	313	196	234	237
2.VB	157	186	174	143	182	164	165
3.JDO	261	258	211	237	205	201	204
4.CRZ	120	119	120	116	121	113	133
5.WPR	185	192	285	160	167	167	187
6.JLD	164	168	180	170	169	168	170
7.FDR	200	210	209	206	200	210	200
8.AJS	168	190	170	166	168	170	150
9.MCVB	194	186	192	190	196	195	190
10.NPC	172	160	172	170	166	182	186
11.RPA	152	159	162	145	131	126	150
12.PSS	195	180	141	137	144	171	183
13.KCO	150	149	141	150	151	160	212
14.EF	207	226	201	187	156	252	202
15.AMEA	166	168	189	114	153	164	149
16.JAB	187	165	180	172	192	266	280
17.MA	191	190	187	192	195	193	199
<b>média</b>	<b>182,0</b>	<b>185,4</b>	<b>184,9</b>	<b>174,6</b>	<b>170,1</b>	<b>184,5</b>	<b>188,1</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>32,3</b>	<b>34,8</b>	<b>37,7</b>	<b>47,5</b>	<b>25,2</b>	<b>40,0</b>	<b>35,8</b>
<b>erro padrão</b>	<b>7,8</b>	<b>8,4</b>	<b>9,1</b>	<b>11,5</b>	<b>6,1</b>	<b>9,7</b>	<b>8,7</b>
<b>variação</b>	<b>120 - 261</b>	<b>119 - 258</b>	<b>120 - 285</b>	<b>114 - 313</b>	<b>121 - 205</b>	<b>113 - 266</b>	<b>133 - 280</b>

## APÊNDICE 12

Ferritina sérica ( ng/ml) nos períodos de estudo do grupo completo

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	19,1	27,6	36,4	33,0	20,5	316,5	119,0
2.VB	35,2	23,7	36,9	86,8	49,5	305,0	148,0
3.JDO	4,8	10,2	14,4	13,1	11,0	86,0	3,5
4.CRZ	977,0	1297,1	977,0	1120,8	552,9	1600,0	776,2
5.WPR	412,2	404,0	370,8	297,1	358,8	498,0	341,0
6.JLD	660,0	1036,0	985,0	1190,7	1040,7	1630,0	1220,0
7.FDR	9,6	85,8	103,0	136,2	43,9	159,7	54,8
8.AJS	39,1	62,0	34,4	63,7	53,8	216,0	167,8
9.MCVB	104,9	18,2	26,9	21,0	16,6	219,3	10,1
10.NPC	133,7	79,3	81,2	149,0	62,0	320,9	128,2
11.RPA	12,6	233,8	193,0	341,0	81,3	457,7	248,0
12.PSS	17,8	19,1	16,0	13,7	25,9	197,0	78,0
13.KCO	1413,0	1050,0	440,0	1616,0	1150,0	1260,0	1128,0
14.EF	20,1	90,2	49,4	27,0	38,0	299,0	25,0
15.AMEA	385,3	792,0	732,0	390,9	661,3	438,7	140,0
16.JAB	47,5	83,1	90,2	79,2	47,5	148,5	46,0
17.MA	268,0	330,0	260,0	349,0	263,0	490,9	300,0
<b>média</b>	<b>268,2</b>	<b>331,9</b>	<b>261,6</b>	<b>348,7</b>	<b>263,3</b>	<b>508,4</b>	<b>290,2</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>402,3</b>	<b>431,2</b>	<b>332,3</b>	<b>484,7</b>	<b>370,0</b>	<b>492,1</b>	<b>380,1</b>
<b>erro padrão</b>	<b>97,6</b>	<b>104,6</b>	<b>80,6</b>	<b>117,6</b>	<b>89,7</b>	<b>119,4</b>	<b>92,2</b>
<b>variação</b>	<b>4,8 -</b>	<b>10,2 -</b>	<b>14,4-</b>	<b>13,1-1616,0</b>	<b>11,0-1150,0</b>	<b>86,0-</b>	<b>3,5-</b>
	<b>1413,0</b>	<b>1297,1</b>	<b>985,0</b>			<b>1630,0</b>	<b>1220,0</b>

## APÊNDICE 13

Ferro sérico x períodos de estudo do grupo completo (grupo A)

Paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	98,0	165,0	143,0	76,0	194,0	140,0	78,0
2.VB	51,0	58,0	140,0	108,0	99,0	194,0	103,0
3.JDO	44,0	49,0	38,0	53,0	23,0	143,0	91,0
4.CRZ	180,0	172,0	133,0	219,0	145,0	174,0	110,0
5.WPR	134,0	112,0	108,0	128,0	86,0	175,0	147,0
6.JLD	100,0	206,0	115,0	138,0	161,0	199,0	127,0
7.FDR	85,0	147,0	90,0	100,0	78,0	84,0	74,0
8.AJS	89,0	145,0	128,0	109,0	158,0	218,0	133,0
9.MCVB	71,0	96,0	137,0	83,0	104,0	168,0	51,0
10.NPC	105,0	92,0	109,0	103,0	133,0	203,0	130,0
11.RPA	65,0	89,0	94,0	78,0	90,0	100,0	149,0
12.PSS	60,0	66,0	69,0	80,0	86,0	162,0	118,0
13.KCO	120,0	208,0	200,0	208,0	200,0	200,0	152,0
14.EF	70,0	85,0	82,0	143,0	68,0	200,0	152,0
15.AMEA	160,0	159,0	202,0	135,0	193,0	211,0	94,0
16.JAB	50,0	69,0	97,0	99,0	104,0	165,0	99,0
17.MA	84,0	110,0	117,0	114,0	124,0	186,0	94,0
<b>média</b>	<b>92,1</b>	<b>119,3</b>	<b>117,8</b>	<b>116,1</b>	<b>120,4</b>	<b>171,9</b>	<b>111,9</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>38,5</b>	<b>50,5</b>	<b>41,6</b>	<b>44,0</b>	<b>49,5</b>	<b>37,5</b>	<b>30,1</b>
<b>erro padrão</b>	<b>9,3</b>	<b>12,3</b>	<b>10,1</b>	<b>10,7</b>	<b>12,0</b>	<b>9,1</b>	<b>7,3</b>
<b>variação</b>	<b>44,0 - 180,0</b>	<b>49,0-208,0</b>	<b>38,0- 202,0</b>	<b>53,0-219,0</b>	<b>23,0-200,0</b>	<b>84,0-218,0</b>	<b>51,0-152,0</b>

## APÊNDICE 14

Eritropoetina sérica (mU/ml) nos períodos de estudo do grupo completo

<b>paciente</b>	<b>Tempo zero</b>	<b>Período I</b>	<b>Período II</b>	<b>Período III</b>	<b>Período IV</b>	<b>Período V</b>	<b>Período VI</b>
1.JBG	9,3	5,9	9,6	8,9	4,6	10,5	14,2
2.VB	8,1	4,5	8,1	12,4	14,8	6,2	7,4
3.JDO	16,1	26,6	15,6	27,5	13,3	11,8	7,5
4.CRZ	5,2	3,8	5,8	2,3	5,5	9,6	4,4
5.WPR	15,2	26,8	14,4	15,6	16,2	17,1	22,1
6.JLD	5,5	11,6	3,5	2,7	5,3	2,7	12,2
7.FDR	10,3	2,2	10,7	4,2	6,2	9,3	15,2
8.AJS	11,8	9,6	11,4	14,2	11,3	10,6	10,6
9.MCVB	9,2	10,1	12,2	9,3	13,4	11,0	12,5
10.NPC	8,1	11,5	15,0	8,5	14,8	10,2	12,7
11.RPA	2,0	< 1,4	6,1	1,4	<1,4	8,0	3,1
12.PSS	7,2	11,9	7,5	14,4	12,5	11,8	7,1
13.KCO	5,7	7,9	4,2	4,2	4,1	9,2	5,6
14.EF	19,6	19,1	6,5	8,2	14,5	12,7	16,3
15.AMEA	13,7	12,6	10,6	11,5	13,0	12,0	11,4
16.JAB	10,3	7,0	5,5	11,4	11,1	8,6	11,9
17.MA	5,5	4,0	4,2	2,7	7,4	4,1	5,0
<b>média</b>	<b>9,6</b>	<b>10,4</b>	<b>8,9</b>	<b>9,4</b>	<b>10,0</b>	<b>9,7</b>	<b>10,5</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>4,6</b>	<b>7,6</b>	<b>3,9</b>	<b>6,6</b>	<b>4,7</b>	<b>3,3</b>	<b>5,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>1,1</b>	<b>1,8</b>	<b>1,0</b>	<b>1,6</b>	<b>1,1</b>	<b>0,8</b>	<b>1,2</b>
<b>variação</b>	<b>2,0-19,6</b>	<b>&lt;1,4- 26,8</b>	<b>3,5-15,6</b>	<b>1,4-27,5</b>	<b>&lt;1,4-16,2</b>	<b>2,7-17,1</b>	<b>3,1-22,1</b>

## APÊNDICE 15

Creatinina sérica (mg%) x períodos de estudo completo (Grupo A)

paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	1,4	1,5	1,4	1,3	1,3	1,4	1,4
2.VB	1,0	0,9	0,9	1,1	1,0	1,0	1,0
3.JDO	0,9	1,0	1,1	1,5	1,2	1,1	1,1
4.CRZ	0,9	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,9
5.WPR	0,9	1,1	0,9	1,0	1,0	0,9	0,8
6.JLD	1,0	1,0	1,0	1,2	1,2	1,3	1,1
7.FDR	1,3	1,4	1,4	1,5	1,3	1,5	1,5
8.AJS	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9
9.MCVB	0,6	0,7	0,8	0,6	0,8	1,0	1,0
10.NPC	1,2	1,1	1,3	1,3	1,3	1,4	1,5
11.RPA	1,1	1,2	0,9	1,1	1,2	1,2	1,1
12.PSS	0,9	0,9	1,0	1,4	1,3	1,1	1,1
13.KCO	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5
14.EF	1,5	1,4	1,3	1,4	1,5	1,3	1,4
15.AMEA	0,9	0,7	0,7	0,9	0,8	0,8	0,8
16.JAB	1,1	1,1	1,1	1,0	0,9	0,9	1,3
17.MA	0,9	0,8	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9
<b>média</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>,01</b>
<b>variação</b>	<b>0,5-1,5</b>	<b>0,5-1,5</b>	<b>0,5-1,4</b>	<b>0,5-1,5</b>	<b>0,5-1,6</b>	<b>0,5-1,6</b>	<b>0,5-1,6</b>



## APÊNDICE 16

Potássio sérico (mEq/l) x períodos do estudo completo (Grupo A)

paciente	Tempo zero	Período I	Período II	Período III	Período IV	Período V	Período VI
1.JBG	4,3	3,6	3,4	3,7	3,5	3,9	3,7
2.VB	4,3	3,5	3,6	3,9	3,4	4,0	3,9
3.JDO	3,9	4,4	4,0	4,5	4,3	5,0	4,3
4.CRZ	3,5	3,8	3,5	3,6	3,8	4,3	3,7
5.WPR	3,5	4,0	3,7	3,5	3,8	4,6	4,4
6.JLD	4,2	4,4	4,4	4,3	4,4	5,3	4,8
7.FDR	3,8	3,9	4,4	4,8	3,4	4,1	3,9
8.AJS	3,3	3,0	3,3	3,6	3,8	4,6	3,8
9.MCVB	4,1	4,9	4,8	3,7	4,0	4,3	4,4
10.NPC	3,5	3,4	4,0	4,0	3,8	4,1	3,9
11.RPA	3,9	4,5	4,5	4,0	3,6	4,1	3,8
12.PSS	4,4	4,3	5,0	3,7	3,7	4,4	3,9
13.KCO	3,9	3,9	4,1	3,8	3,5	4,1	3,9
14.EF	2,8	2,9	2,6	3,5	3,9	4,2	4,2
15.AMEA	3,3	4,1	3,6	4,3	3,9	4,4	3,2
16.JAB	4,5	4,1	4,3	4,0	4,1	4,6	4,2
17.MA	4,2	4,0	4,4	4,4	4,0	4,5	4,1
<b>média</b>	<b>3,8</b>	<b>3,9</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	<b>3,8</b>	<b>4,4</b>	<b>4,0</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>variação</b>	<b>2,8 - 4,5</b>	<b>2,9 - 4,9</b>	<b>2,6 - 5,0</b>	<b>3,5 - 4,8</b>	<b>3,4 - 4,4</b>	<b>3,9 - 5,3</b>	<b>3,2 - 4,8</b>

## APÊNDICE 17

Pressão arterial média (mmHg) nos diversos períodos de estudo-grupo A

<b>paciente</b>	<b>Tempo zero</b>	<b>Período I</b>	<b>Período II</b>	<b>Período III</b>	<b>Período IV</b>	<b>Período V</b>	<b>Período VI</b>
1.JBG	106,7	110,0	106,7	130,3	96,7	100,0	113,3
2.VB	110,0	106,7	110,0	96,7	96,7	93,3	103,3
3.JDO	113,3	96,7	106,7	106,7	106,7	96,7	100,0
4.CRZ	96,7	93,3	96,7	93,3	93,3	93,3	96,7
5.WPR	106,7	103,3	106,7	106,7	103,3	103,3	113,3
6.JLD	96,7	103,3	106,7	116,7	113,3	110,0	113,3
7.FDR	116,7	110,0	110,0	110,0	116,7	113,3	116,7
8.AJS	106,7	96,7	96,7	96,7	96,7	96,7	96,7
9.MCVB	96,7	100,0	100,0	96,7	93,3	86,7	100,0
10.NPC	96,7	106,7	113,3	100,0	100,0	96,7	116,7
11.RPA	96,7	90,0	110,0	93,3	90,0	73,3	100,0
12.PSS	83,3	106,7	106,7	100,0	100,0	96,7	126,7
13.KCO	93,3	93,3	93,3	86,7	93,3	83,3	93,3
14.EF	106,9	106,9	110,0	103,3	96,7	86,7	100,0
15.AMEA	93,3	83,3	93,3	96,7	93,3	90,0	93,3
16.JAB	93,3	100,0	96,7	103,3	93,3	93,3	93,3
17.MA	110,0	106,7	120,0	116,7	116,7	96,7	113,3
<b>média</b>	<b>101,4</b>	<b>100,8</b>	<b>104,9</b>	<b>101,6</b>	<b>100,0</b>	<b>94,7</b>	<b>105,3</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>8,9</b>	<b>7,6</b>	<b>7,6</b>	<b>8,1</b>	<b>8,5</b>	<b>9,5</b>	<b>10,2</b>
<b>erro padrão</b>	<b>2,2</b>	<b>1,8</b>	<b>1,8</b>	<b>2,0</b>	<b>2,1</b>	<b>2,3</b>	<b>2,5</b>
<b>variação</b>	<b>83,3-116,7</b>	<b>83,3-110,0</b>	<b>93,3-120,0</b>	<b>86,7-116,7</b>	<b>90,0-116,7</b>	<b>73,3-113,3</b>	<b>93,3-126,7</b>

## APÊNDICE 18

Hemoglobina (g/dl) nos períodos com Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina (iECA)

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	19,5	17,7	13,1	11,6	16,3
2.VB	17,0	16,5	15,0	15,1	15,1
3.JDO	17,6	17,4	17,7	17,2	19,5
4.CRZ	17,3	16,6	16,4	16,4	17,6
5.WPR	16,7	16,0	16,2	15,8	17,0
6.JLD	20,6	19,4	17,8	15,1	20,8
7.FDR	18,4	17,8	16,6	15,1	17,3
8.AJS	18,8	17,8	16,9	16,3	17,1
9.MCVB	18,2	17,0	14,9	13,6	16,1
10.NPC	16,9	16,7	14,8	14,8	17,7
11.RPA	18,1	16,4	15,4	13,0	15,8
12.PSS	19,7	15,6	15,3	14,4	17,2
13.KCO	17,1	16,8	16,5	16,0	16,7
14.EF	19,3	17,7	15,1	13,2	18,6
15.AMEA	17,8	15,8	15,5	15,6	16,4
16.JAB	18,1	17,8	14,6	14,9	17,8
17.MA	19,4	16,8	16,6	16,7	18,7
18.JBL	19,7	18,1	18,0	17,7	18,4
19.JRD	19,5	16,6	16,2	15,3	17,8
20.ABC	19,4	17,5	15,4	15,6	17,2
21.LPC	18,7	17,3	16,8	16,4	20,0
22.JMS	17,9	16,2	16,0	14,0	18,1
23.PRC	18,2	17,4	17,2	17,9	19,1
24.FAF	17,9	16,1	15,3	14,7	17,2
25.VRS	18,1	16,5	17,4	17,5	19,0
26.CRBL	17,9	17,4	15,0	14,3	16,1
27.JS	21,1	18,6	18,0	15,7	19,0
<b>média</b>	<b>18,5</b>	<b>17,1</b>	<b>16,1</b>	<b>15,3</b>	<b>17,7</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>	<b>1,2</b>	<b>1,5</b>	<b>1,4</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>
<b>variação</b>	<b>16,7 - 21,1</b>	<b>15,6 - 19,4</b>	<b>13,1 - 18,0</b>	<b>11,6 - 17,9</b>	<b>15,1 - 20,8</b>

## APÊNDICE 19

Valores de hematócrito (%) nos períodos com inibidor de enzima convensora de angiotensina

Paciente	Período IV	IECA 4 sem	IECA 8 sem	IECA 12 sem	Período VI
1.JBG	59,0	52,2	38,1	35,0	47,7
2.VB	54,6	51,9	48,2	45,2	47,3
3.JDO	54,1	54,1	54,9	51,6	56,5
4.CRZ	52,6	48,5	48,7	48,7	51,2
5.WPR	50,2	47,2	47,5	47,5	50,4
6.JLD	60,4	57,6	51,8	44,8	61,7
7.FDR	52,1	53,2	48,7	46,8	52,6
8.AJS	56,6	52,6	50,9	47,7	50,7
9.MCVB	54,6	50,5	46,0	42,1	51,9
10.NPC	51,2	50,2	43,3	42,9	50,0
11.RPA	55,9	51,2	44,9	40,0	46,8
12.PSS	59,6	45,8	47,9	41,7	49,7
13.KCO	51,9	51,0	50,0	47,5	48,7
14.EF	56,4	54,3	48,8	40,8	54,1
15.AMEA	51,0	48,5	44,6	45,2	50,1
16.JAB	55,0	53,4	42,4	43,1	53,4
17.MA	59,8	50,8	49,9	48,9	53,5
18.JBL	59,0	54,0	54,0	52,0	55,0
19.JRD	59,0	51,6	48,0	46,0	54,0
20.ABC	56,4	53,9	47,2	48,9	50,9
21.LPC	56,9	53,2	51,9	49,9	59,7
22.JMS	53,4	50,3	47,1	42,4	53,9
23.PRC	54,7	50,7	48,7	48,9	55,3
24.FAF	54,3	47,5	43,9	44,7	52,3
25.VRS	54,5	51,5	52,3	52,6	56,7
26.CRBL	54,9	53,9	44,4	43,0	46,6
27.JS	62,7	54,4	52,0	45,0	58,4
<b>média</b>	<b>55,6</b>	<b>51,6</b>	<b>48,0</b>	<b>45,7</b>	<b>52,6</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>3,2</b>	<b>2,6</b>	<b>3,8</b>	<b>4,1</b>	<b>3,9</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,6</b>	<b>0,5</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>0,7</b>
<b>variação</b>	<b>50,2 - 62,7</b>	<b>45,8 - 57,6</b>	<b>38,1 - 54,9</b>	<b>35,0 - 52,6</b>	<b>46,6 - 61,7</b>

## APÊNDICE 20

Total de Hemácias ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	5,7	5,0	3,7	3,3	4,6
2.VB	5,6	5,5	5,1	4,9	5,1
3.JDO	6,2	6,2	5,2	4,9	5,8
4.CRZ	5,7	5,4	5,5	5,5	5,8
5.WPR	5,0	4,7	4,8	5,0	5,5
6.JLD	5,9	5,8	5,3	4,5	5,8
7.FDR	5,7	5,7	5,4	5,0	6,0
8.AJS	5,5	5,2	5,0	4,9	5,4
9.MCVB	5,8	5,4	5,0	4,4	5,4
10.NPC	5,5	5,3	4,8	4,8	5,5
11.RPA	6,0	5,5	5,1	4,4	5,4
12.PSS	5,9	4,5	4,6	4,3	5,2
13.KCO	5,1	5,4	5,0	4,7	5,0
14.EF	5,7	5,5	5,1	4,2	5,6
15.AMEA	5,2	4,5	4,7	4,7	5,0
16.JAB	5,6	5,6	4,5	4,7	5,1
17.MA	7,2	6,1	5,4	5,4	6,0
18.JBL	6,6	5,8	5,7	5,4	5,8
19.JRD	6,3	5,6	5,3	5,0	5,8
20.ABC	5,3	5,0	4,4	4,4	4,7
21.LPC	5,9	5,4	5,3	5,0	6,5
22.JMS	5,6	5,2	5,1	4,5	6,0
23.PRC	5,9	5,4	5,3	5,3	5,7
24.FAF	5,7	5,0	4,8	4,9	5,6
25.VRS	6,3	5,9	5,8	5,7	6,3
26.CRBL	5,2	5,0	4,8	4,4	4,7
27.JS	5,8	5,2	4,9	4,4	5,3
<b>média</b>	<b>5,8</b>	<b>5,4</b>	<b>5,0</b>	<b>4,8</b>	<b>5,5</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>variação</b>	<b>5,0 - 7,2</b>	<b>4,5 - 6,2</b>	<b>3,7 - 5,8</b>	<b>3,3 - 5,7</b>	<b>4,6 - 6,5</b>

## APÊNDICE 21

Número absoluto de reticulócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) períodos de estudo com iECA

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	79,8	25,0	37,0	69,3	92,6
2.VB	56,0	44,0	56,1	29,4	96,9
3.JDO	62,0	80,6	67,6	82,6	82,0
4.CRZ	115,0	114,6	105,4	99,0	98,0
5.WPR	170,0	84,6	182,4	60,0	75,8
6.JLD	94,4	92,8	53,0	45,0	92,8
7.FDR	57,0	57,0	64,8	45,0	78,0
8.AJS	122,3	98,8	120,0	58,8	58,8
9.MCVB	116,0	145,8	125,0	54,6	145,8
10.NPC	60,0	31,8	24,5	48,0	57,5
11.RPA	60,0	27,5	30,6	30,8	42,4
12.PSS	70,8	67,5	69,0	60,2	57,2
13.KCO	122,4	81,0	80,0	75,0	122,0
14.EF	108,3	71,5	51,0	46,2	168,0
15.AMEA	71,4	18,0	136,3	51,7	65,0
16.JAB	72,8	50,4	45,0	76,3	102,0
17.MA	114,0	109,8	91,8	78,0	113,4
18.JBL	85,8	174,0	96,9	124,2	191,3
19.JRD	31,5	22,4	98,8	50,0	174,0
20.ABC	111,3	55,0	88,0	66,0	84,6
21.LPC	106,2	97,2	53,0	50,0	110,5
22.JMS	156,8	72,8	61,2	67,5	102,0
23.PRC	118,0	37,8	68,9	58,3	68,1
24.FAF	222,3	45,0	48,0	68,6	95,2
25.VRS	75,6	64,9	69,6	34,2	93,0
26.CRBL	26,0	125,0	78,6	66,0	126,9
27.JS	162,4	57,2	49,0	57,2	127,2
<b>média</b>	<b>98,1</b>	<b>72,1</b>	<b>76,0</b>	<b>61,2</b>	<b>100,8</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>44,4</b>	<b>38,7</b>	<b>35,5</b>	<b>20,4</b>	<b>36,9</b>
<b>erro padrão</b>	<b>8,6</b>	<b>7,4</b>	<b>6,8</b>	<b>3,9</b>	<b>7,1</b>
<b>variação</b>	<b>26,0 - 222,3</b>	<b>18,0 - 174,0</b>	<b>24,5 - 182,4</b>	<b>29,4 - 124,2</b>	<b>42,4 - 191,3</b>

## APÊNDICE 22

Hemoglobina corpuscular média -HCM-(pg) -períodos de estudo com iECA

Paciente	Período IV	IECA 4 sem	IECA 8 sem	IECA 12 sem	Período VI
1.JBG	34,0	34,7	35,2	34,9	35,3
2.VB	30,0	29,8	29,3	29,6	29,2
3.JDO	27,9	27,8	33,6	34,6	33,0
4.CRZ	30,1	30,3	33,2	29,0	34,0
5.WPR	33,1	33,8	30,7	31,5	30,4
6.JLD	34,5	32,9	33,7	33,4	34,1
7.FDR	32,4	30,9	31,0	29,7	30,0
8.AJS	36,8	35,7	30,2	33,1	32,0
9.MCVB	31,2	31,5	30,1	30,8	28,9
10.NPC	30,6	31,2	32,9	30,4	32,1
11.RPA	30,0	29,5	29,5	29,0	29,2
12.PSS	33,1	34,2	32,9	33,2	32,7
13.KCO	33,3	31,0	32,0	33,8	33,4
14.EF	33,8	32,0	30,4	31,2	33,2
15.AMEA	34,5	34,3	33,0	32,9	32,7
16.JAB	32,0	31,0	30,3	31,7	31,9
17.MA	26,9	27,6	30,0	30,4	30,8
18.JBL	30,0	31,0	33,5	34,0	32,0
19.JRD	30,0	29,7	35,1	30,0	33,0
20.ABC	33,5	33,6	31,3	32,9	33,5
21. LPC	36,1	34,5	31,2	34,6	36,0
22.JMS	31,3	31,9	32,2	32,5	30,4
23.PRC	31,7	30,7	31,3	30,9	30,2
24.FAF	30,4	31,8	29,9	32,0	29,0
25.VRS	31,0	31,7	34,1	33,0	30,0
26.CRBL	28,4	27,7	29,0	30,0	30,3
27.JS	33,2	35,3	36,0	34,0	34,0
<b>média</b>	<b>31,8</b>	<b>31,7</b>	<b>31,9</b>	<b>32,0</b>	<b>31,9</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>2,4</b>	<b>2,3</b>	<b>2,0</b>	<b>1,8</b>	<b>2,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>
<b>variação</b>	<b>26,9 - 36,8</b>	<b>27,6 - 35,7</b>	<b>29,0 - 36,0</b>	<b>29,0 - 34,9</b>	<b>28,9 - 36,0</b>

## APÊNDICE 23

Volume corpuscular médio -VCM - (fl) nos períodos de estudo com iECA

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	100,6	103,0	102,0	105,0	103,0
2.VB	93,0	94,0	94,0	88,0	92,0
3.JDO	84,2	86,0	104,0	103,0	97,0
4.CRZ	93,0	89,0	88,0	87,0	88,0
5.WPR	100,0	100,0	98,0	95,0	90,0
6.JLD	97,7	98,0	97,0	99,0	101,0
7.FDR	89,6	93,0	90,0	92,0	91,0
8.AJS	101,0	106,0	102,0	97,0	97,0
9.MCVB	93,6	94,0	94,0	95,0	87,0
10.NPC	85,5	94,0	89,0	88,0	91,0
11.RPA	91,9	92,0	87,7	90,0	86,0
12.PSS	95,0	100,0	103,0	96,0	94,0
13.KCO	100,0	94,0	97,0	100,0	95,0
14.EF	97,5	98,0	95,1	96,0	97,0
15.AMEA	109,0	106,0	95,0	96,0	100,0
16.JAB	93,0	95,0	94,0	95,0	97,0
17.MA	82,7	83,2	91,0	91,0	90,0
18.JBL	90,0	93,0	95,0	96,0	95,0
19.JRD	93,0	92,0	89,0	92,0	94,0
20.ABC	100,0	101,0	98,0	96,0	100,3
21.LPC	105,0	107,0	106,0	110,0	107,0
22.JMS	94,9	98,0	97,0	99,0	90,6
23.PRC	94,0	95,0	92,0	94,0	90,0
24.FAF	91,0	93,0	92,0	92,0	91,0
25.VRS	95,0	94,0	90,0	91,0	93,0
26.CRBL	85,0	86,0	90,0	91,0	90,0
27.JS	103,0	101,0	101,0	101,0	98,0
<b>média</b>	<b>94,7</b>	<b>95,7</b>	<b>95,2</b>	<b>95,4</b>	<b>94,3</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>6,4</b>	<b>6,1</b>	<b>5,2</b>	<b>5,4</b>	<b>5,1</b>
<b>erro padrão</b>	<b>1,2</b>	<b>1,2</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>
<b>variação</b>	<b>82,7 - 109,0</b>	<b>83,2 - 107,0</b>	<b>87,7 - 106,0</b>	<b>87,0 - 110,0</b>	<b>86,0 - 107,0</b>



## APÊNDICE 24

Total de leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) nos períodos de estudo com iECA

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	9,8	8,3	8,6	8,8	10,3
2.VB	6,7	8,2	6,9	8,0	7,5
3.JDO	9,4	6,1	12,5	9,0	12,3
4.CRZ	7,5	5,8	6,8	6,6	6,9
5.WPR	6,8	6,6	6,1	5,7	5,4
6.JLD	5,4	7,8	4,5	5,5	6,1
7.FDR	8,9	8,6	8,7	8,0	9,3
8.AJS	5,8	5,3	5,6	5,1	6,0
9.MCVB	5,4	7,0	6,6	7,4	10,0
10.NPC	5,6	6,3	8,7	6,0	5,3
11.RPA	5,5	5,2	5,4	4,7	6,1
12.PSS	6,5	8,3	6,4	6,2	7,2
13.KCO	5,9	6,0	6,0	6,1	5,9
14.EF	5,7	6,0	6,6	6,4	7,8
15.AMEA	6,7	6,7	5,2	4,9	4,7
16.JAB	7,7	7,7	7,6	11,9	7,1
17.MA	6,5	5,1	6,6	6,3	7,9
18.JBL	6,5	9,6	7,2	4,6	6,2
19.JRD	8,7	12,1	6,7	9,2	10,4
20.ABC	8,9	4,8	5,3	6,8	7,8
21.LPC	6,0	8,6	9,2	5,1	5,7
22.JMS	10,3	5,1	6,8	10,7	8,7
23.PRC	4,9	7,4	7,2	5,2	4,3
24.FAF	7,0	7,0	5,2	6,8	7,9
25.VRS	6,8	5,0	6,2	6,1	8,3
26.CRBL	9,0	9,4	9,6	9,0	10,1
27.JS	6,0	5,1	4,8	5,7	5,6
<b>média</b>	<b>7,0</b>	<b>7,0</b>	<b>6,9</b>	<b>6,9</b>	<b>7,4</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>1,5</b>	<b>1,8</b>	<b>1,7</b>	<b>1,9</b>	<b>2,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>
<b>variação</b>	<b>4,9 - 10,3</b>	<b>4,8 - 12,1</b>	<b>4,5 - 12,5</b>	<b>4,6 - 11,9</b>	<b>4,3 - 12,3</b>

## APÊNDICE 25

Total de plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) nos períodos com inibidor de enzima conversora

Paciente	Período IV	IECA 4 sem	IECA 8 sem	IECA 12 sem	Período VI
1.JBG	196	196	200	234	237
2.VB	182	182	152	164	165
3.JDO	205	183	199	201	204
4.CRZ	121	120	121	113	133
5.WPR	167	167	189	167	187
6.JLD	169	168	169	168	170
7.FDR	200	201	200	210	200
8.AJS	168	169	160	170	150
9.MCVB	196	194	196	195	190
10.NPC	166	170	168	182	186
11.RPA	131	130	131	126	150
12.PSS	144	147	168	171	183
13.KCO	151	160	161	160	212
14.EF	156	181	212	252	202
15.AMEA	153	159	192	164	149
16.JAB	192	190	188	266	280
17.MA	195	190	191	193	199
18.JBL	190	191	193	186	188
19.JRD	180	186	180	190	186
20.ABC	168	170	180	167	167
21.LPC	200	201	200	199	198
22.JMS	207	206	207	205	200
23.PRC	207	206	207	202	201
24.FAF	158	152	157	147	153
25.VRS	110	106	108	105	116
26.CRBL	216	210	201	200	205
27.JS	237	249	232	240	218
<b>média</b>	<b>176,5</b>	<b>177,2</b>	<b>180,1</b>	<b>184,3</b>	<b>186,3</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>30,1</b>	<b>30,0</b>	<b>28,8</b>	<b>38,2</b>	<b>33,3</b>
<b>erro padrão</b>	<b>5,8</b>	<b>5,8</b>	<b>5,5</b>	<b>7,4</b>	<b>6,4</b>
<b>variação</b>	<b>110 - 237</b>	<b>106 - 249</b>	<b>108 - 232</b>	<b>105 - 266</b>	<b>116 - 280</b>

## APÊNDICE 26

Ferritina sérica (ng/ml) nos períodos de estudo com iECA

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	20.5	366.4	539.5	316.5	119.0
2.VB	49.5	153.2	142.0	305.0	148.0
3.JDO	11.0	11.9	28.6	86.0	3,5
4.CRZ	552.9	1340.0	1940.0	1600.0	776.2
5.WPR	358.8	457.2	419.5	498.0	341.0
6.JLD	1040.7	1271.0	1608.0	1630.0	1220.0
7.FDR	43.9	62.6	174.0	159.7	54.8
8.AJS	53.8	41.9	228.0	216.0	167.8
9.MCVB	16.6	119.0	122.1	219.3	10.1
10.NPC	62.0	46.8	148.0	320.9	128.2
11.RPA	81.3	164.8	313.2	454.7	248.0
12.PSS	25.9	219.2	113.0	197.0	78.0
13.KCO	1150.0	1180.0	1200.0	1260.0	1128.0
14.EF	38.0	277.8	284.6	299.0	25.0
15.AMEA	661.3	752.7	666.4	438.7	140.0
16.JAB	47.5	142.2	147.3	148.5	46.0
17.MA	263.0	275.4	309.7	490.9	300.0
18.JBL	51.0	58.0	85.5	100.0	66.0
19.JRD	35.5	59.0	155.0	362.0	31.5
20.ABC	65.6	277.0	399.8	411.9	190.6
21.LPC	46.3	50.8	139.6	153.5	84.5
22.JMS	58.8	187.5	222.4	360.0	20.0
23.PRC	70.6	183.0	242.6	309.0	52.8
24.FAF	93.6	197.7	322.0	522.0	71.9
25.VRS	19.4	65.0	71.0	136.0	28.0
26.CRBL	78.0	78.9	160.7	196.0	12.9
27.JS	1560.0	2160.0	2820.0	2910.0	2560.0
<b>média</b>	<b>242,8</b>	<b>377,7</b>	<b>481,6</b>	<b>522,4</b>	<b>298,2</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>404,1</b>	<b>519,8</b>	<b>659,1</b>	<b>628,2</b>	<b>553,1</b>
<b>erro padrão</b>	<b>77,8</b>	<b>100,0</b>	<b>126,8</b>	<b>120,9</b>	<b>106,4</b>
<b>variação</b>	<b>11.0 - 1560.0</b>	<b>11.9 - 2160.0</b>	<b>28.6 - 2820.0</b>	<b>86.0 - 2910.0</b>	<b>3.5 - 2560.0</b>

## APÊNDICE 27

Ferro sérico nos períodos com inibidor de enzima conversora de angiotensina

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	194,0	211,0	190,0	140,0	78,0
2.VB	99,0	144,0	141,0	194,0	103,0
3.JDO	23,0	43,0	83,0	143,0	91,0
4.CRZ	145,0	133,0	180,0	174,0	110,0
5.WPR	86,0	146,0	139,0	175,0	147,0
6.JLD	161,0	170,0	177,0	199,0	127,0
7.FDR	78,0	79,0	90,0	84,0	74,0
8.AJS	158,0	180,0	186,0	218,0	133,0
9.MCVB	104,0	112,0	137,0	168,0	51,0
10.NPC	133,0	140,0	183,0	203,0	130,0
11.RPA	90,0	101,0	112,0	100,0	149,0
12.PSS	86,0	128,0	228,0	162,0	118,0
13.KCO	200,0	208,0	209,0	200,0	152,0
14.EF	68,0	139,0	165,0	200,0	152,0
15.AMEA	193,0	193,0	202,0	211,0	94,0
16.JAB	104,0	146,0	186,0	165,0	99,0
17.MA	124,0	130,0	156,0	186,0	94,0
18.JBL	139,0	165,0	182,0	226,0	125,0
19.JRD	66,0	144,0	135,0	165,0	110,0
20.ABC	148,0	194,0	275,0	233,0	68,0
21. LPC	167,0	155,0	113,0	167,0	94,0
22.JMS	112,0	131,0	190,0	256,0	72,0
23.PRC	83,0	186,0	160,0	211,0	89,0
24.FAF	89,0	156,0	190,0	196,0	91,0
25.VRS	34,0	110,0	153,0	161,0	99,0
26.CRBL	88,0	120,0	125,0	167,0	96,0
27.JS	144,0	205,0	300,0	296,0	161,0
<b>média</b>	<b>115,4</b>	<b>147,0</b>	<b>169,9</b>	<b>185,2</b>	<b>107,7</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>46,5</b>	<b>39,8</b>	<b>49,4</b>	<b>43,5</b>	<b>29,0</b>
<b>erro padrão</b>	<b>9,0</b>	<b>7,7</b>	<b>9,5</b>	<b>8,4</b>	<b>5,6</b>
<b>variação</b>	<b>23,0 - 200,0</b>	<b>43,0 - 211,0</b>	<b>83,0 - 300,0</b>	<b>84,0 - 296,0</b>	<b>51,0 - 161,0</b>

## APÊNDICE 28

Eritropoetina sérica (mU/ml) nos períodos de estudo com iECA

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	4,6	13,6	8,4	10,5	14,2
2.VB	14,8	12,5	11,2	6,2	7,4
3.JDO	13,3	7,9	15,7	11,8	7,5
4.CRZ	5,5	4,5	9,3	9,6	4,4
5.WPR	16,2	27,0	14,9	17,1	22,1
6.JLD	5,3	1,5	5,0	2,7	12,2
7.FDR	6,2	7,2	6,9	9,3	15,2
8.AJS	11,3	8,9	14,5	10,6	10,6
9.MCVB	13,4	12,9	9,0	11,0	12,5
10.NPC	14,8	12,7	2,9	10,2	12,7
11.RPA	1,4	8,2	23,8	8,0	3,1
12.PSS	12,5	19,6	12,1	11,8	7,1
13.KCO	4,1	9,2	5,8	9,2	5,6
14.EF	14,5	2,7	2,7	12,7	16,3
15.AMEA	13,0	14,0	15,0	12,0	11,4
16.JAB	11,1	8,6	12,0	8,6	11,9
17.MA	7,4	14,8	4,6	4,1	5,0
18.JBL	6,7	7,6	9,2	3,2	3,4
19.JRD	9,0	6,2	5,8	5,8	5,2
20.ABC	8,0	10,2	25,2	24,5	5,5
21.LPC	4,1	9,2	10,6	9,4	14,4
22.JMS	4,9	2,3	4,6	5,9	4,9
23.PRC	7,3	8,5	8,0	4,6	6,4
24.FAF	6,0	6,2	6,1	6,4	6,3
25.VRS	9,2	15,3	22,1	16,0	10,3
26.CRBL	37,0	10,0	10,1	15,5	27,0
27.JS	14,6	5,3	8,6	5,6	13,0
<b>média</b>	<b>10,2</b>	<b>9,9</b>	<b>10,5</b>	<b>9,7</b>	<b>10,2</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>6,8</b>	<b>5,5</b>	<b>6,0</b>	<b>4,8</b>	<b>5,7</b>
<b>erro padrão</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>1,2</b>	<b>0,9</b>	<b>1,1</b>
<b>variação</b>	<b>1,4 - 37,0</b>	<b>1,5 - 27,0</b>	<b>2,7 - 25,2</b>	<b>2,7 - 24,5</b>	<b>3,1 - 27,0</b>

## APÊNDICE 29

Creatinina sérica (mg%) nos períodos com inibidor de enzima conversora

Paciente	Período IV	IECA 4 sem	IECA 8 sem	IECA 12 sem	Período VI
1.JBG	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4
2.VB	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3.JDO	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1
4.CRZ	0,9	0,8	0,9	0,8	0,9
5.WPR	1,0	0,9	0,8	0,9	0,8
6.JLD	1,2	1,5	1,3	1,3	1,1
7.FDR	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5
8.AJS	1,0	0,9	0,8	1,0	0,9
9.MCVB	0,8	1,0	1,1	1,0	1,0
10.NPC	1,3	1,4	1,3	1,4	1,5
11.RPA	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1
12.PSS	1,3	1,1	1,1	1,1	1,1
13.KCO	0,6	0,4	0,5	0,5	0,5
14.EF	1,5	1,3	1,3	1,3	1,4
15.AMEA	0,8	0,9	0,9	0,8	0,8
16.JAB	0,9	0,9	1,0	0,9	1,3
17.MA	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9
18.JBL	1,3	1,2	1,2	1,1	1,2
19.JRD	1,1	1,1	1,1	1,3	1,1
20.ABC	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
21.LPC	0,6	0,6	0,7	0,6	0,6
22.JMS	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9
23.PRC	1,2	1,2	1,2	1,1	1,4
24.FAF	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
25.VRS	1,4	1,5	1,4	1,5	1,6
26.CRBL	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
27.JS	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
<b>média</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,1</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,5</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>variação</b>	<b>0,6 - 1,5</b>	<b>0,4 - 1,5</b>	<b>0,5 - 1,5</b>	<b>0,5 - 1,5</b>	<b>0,5 - 1,6</b>

## APÊNDICE 30

Potássio sérico (mEq/l) nos períodos de estudo com inibidor de enzima conversora

Paciente	Período IV	IECA 4 sem	IECA 8 sem	IECA 12 sem	Período VI
1.JBG	3,5	3,9	4,1	3,9	3,7
2.VB	3,4	3,8	4,1	4,0	3,9
3.JDO	4,3	5,0	5,1	5,0	4,3
4.CRZ	3,8	3,8	4,3	4,3	3,7
5.WPR	3,8	3,8	4,3	4,6	4,4
6.JLD	4,4	5,0	5,3	5,3	4,8
7.FDR	3,4	4,1	4,3	4,1	3,9
8.AJS	3,8	4,0	4,4	4,6	3,8
9.MCVB	4,0	4,0	4,1	4,3	4,4
10.NPC	3,8	3,9	3,9	4,1	3,9
11.RPA	3,6	3,8	4,1	4,1	3,8
12.PSS	3,7	4,4	4,6	4,4	3,9
13.KCO	3,5	3,6	3,8	4,1	3,9
14.EF	3,9	4,0	4,1	4,2	4,2
15.AMEA	3,9	3,4	3,5	4,4	3,2
16.JAB	4,1	4,3	4,5	4,6	4,2
17.MA	4,0	4,3	4,1	4,5	4,1
18.JBL	4,1	4,2	4,4	4,4	4,1
19.JRD	5,0	4,3	4,3	5,2	4,5
20.ABC	5,2	5,3	4,3	4,6	4,7
21.LPC	3,9	4,1	4,4	4,5	4,0
22.JMS	3,4	3,8	4,4	4,6	4,1
23.PRC	3,7	4,3	4,4	4,6	3,7
24.FAF	3,8	4,0	4,1	4,4	3,8
25.VRS	3,0	3,8	4,1	4,0	2,8
26.CRBL	3,9	4,1	4,6	4,5	4,0
27.JS	3,8	4,3	4,0	4,9	4,0
<b>média</b>	<b>3,9</b>	<b>4,1</b>	<b>4,3</b>	<b>4,6</b>	<b>4,0</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>
<b>erro padrão</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>variação</b>	<b>3,0 - 5,2</b>	<b>3,4 - 5,3</b>	<b>3,5 - 5,3</b>	<b>3,9 - 5,3</b>	<b>2,8 - 4,8</b>

## APÊNDICE 31

Pressão arterial média (mmHg) nos períodos com iECA

Paciente	Período IV	iECA 4 sem	iECA 8 sem	iECA 12 sem	Período VI
1.JBG	96,7	110,0	113,3	100,0	113,3
2.VB	96,7	96,7	93,3	93,3	103,3
3.JDO	106,7	93,3	93,3	96,7	100,0
4.CRZ	93,3	106,7	103,3	93,3	96,7
5.WPR	103,3	100,0	106,7	103,3	113,3
6.JLD	113,3	105,0	110,0	110,0	113,3
7.FDR	116,7	96,7	96,7	113,3	116,7
8.AJS	96,7	93,3	93,3	96,7	96,7
9.MCVB	93,3	103,3	100,0	86,7	100,0
10.NPC	100,0	96,7	93,3	96,7	116,7
11.RPA	90,0	100,0	96,7	73,3	100,0
12.PSS	100,0	93,3	93,3	96,7	126,7
13.KCO	93,3	93,3	93,3	83,3	93,3
14.EF	96,7	96,7	93,3	86,7	100,0
15.AMEA	93,3	93,3	93,3	90,0	93,3
16.JAB	93,3	93,3	93,3	93,3	93,3
17.MA	116,7	100,0	93,3	96,7	113,3
18.JBL	116,7	100,0	96,7	93,3	93,3
19.JRD	106,7	103,3	93,3	93,3	110,0
20.ABC	93,3	73,3	73,3	73,3	93,3
21.LPC	96,7	96,7	93,3	93,3	96,7
22.JMS	96,7	110,0	110,0	100,0	113,3
23.PRC	93,3	96,7	93,3	96,7	93,3
24.FAF	86,7	83,3	83,3	83,3	93,3
25.VRS	96,7	93,3	96,7	83,3	96,7
26.CRBL	116,7	100,0	106,7	103,3	116,7
27.JS	93,3	93,3	93,3	93,3	93,3
<b>média</b>	<b>99,9</b>	<b>97,1</b>	<b>96,3</b>	<b>93,4</b>	<b>103,3</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>9,0</b>	<b>7,5</b>	<b>8,2</b>	<b>9,3</b>	<b>10,1</b>
<b>erro padrão</b>	<b>1,7</b>	<b>1,4</b>	<b>1,6</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>
<b>variação</b>	<b>86,7 - 116,7</b>	<b>73,3 - 110,0</b>	<b>73,3 - 113,3</b>	<b>73,3 - 113,3</b>	<b>93,3 - 126,7</b>



## APÊNDICE 32

Fluxo plasmático renal -FPR- (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), fluxo sanguíneo renal -FSR-(ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e resistência vascular renal -RVR- (mmHg/ml/min) pré e durante a oitava semana de tratamento com enalapril.

	FPR	FPR IECA	FSR	FSR IECA	RVR	RVR IECA
	PERÍODO IV	8 <sup>sema</sup>	PERÍODO IV	8 <sup>sema</sup>	PERÍODO IV	8 <sup>sema</sup>
1.JBG	340.0	328.0	829.2	529.0	0.12	0.21
2.VB	403.0	290.7	887.6	561.2	0.11	0.16
3.JDO	302.0	254.3	657.9	563.8	0.16	0.17
4.CRZ	271.0	222.0	571.7	432.7	0.16	0.24
5.WPR	301.0	328.4	604.4	625.5	0.17	0.17
6.JLD	420.0	422.7	1050.0	879.2	0.10	0.12
7.FDR	236.2	264.0	493.1	514.6	0.24	0.19
8.AJS	243.5	319.4	561.1	650.5	0.17	0.14
9.MCVB	311.6	311.0	692.0	575.9	0.13	0.17
10.NPC	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
11.RPA	386.4	410.0	876.2	745.5	0.10	0.13
12.PSS	378.2	416.9	945.5	800.2	0.11	0.12
13.KCO	269.0	260.0	559.3	520.0	0.17	0.18
14.EF	249.0	255.7	579.1	499.4	0.16	0.19
15.AMEA	420.0	422.0	857.0	767.3	0.11	0.12
16.JAB	262.5	271.0	583.3	470.0	0.16	0.20
17.MA	333.1	423.0	828.6	844.3	0.14	0.11
18.JBL	306.0	306.0	746.3	665.2	0.16	0.14
19.JRD	342.7	354.0	835.8	680.7	0.13	0.14
20.ABC	294.0	278.0	683.7	524.5	0.14	0.14
21.LPC	399.3	407.0	926.4	846.1	0.10	0.11
22.JMS	287.8	290.0	617.6	548.2	0.16	0.20
23.PRC	340.0	462.0	750.5	900.5	0.12	0.10
24.FAF	295.7	286.0	647.0	509.8	0.13	0.16
25.VRS	305.5	333.0	671.4	698.1	0.14	0.14
26.CRBL	365.1	382.0	809.5	687.0	0.14	0.15
27.JS	234.0	249.0	615.8	518.7	0.15	0.18
<b>média</b>	<b>319.1</b>	<b>328.7</b>	<b>726.2</b>	<b>636.8</b>	<b>0.14</b>	<b>0.16</b>
<b>erro padrão</b>	<b>11.2</b>	<b>13.4</b>	<b>28.6</b>	<b>27.0</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>