Efeitos da eritropoetina na hemodinâmica renal

Ana D.O. Paixão, Nestor Schor

Apesar das evidências indicarem que o tratamento com eritropoetina não altera a função renal de pacientes renais crônicos em pré-diálise ou diálise, os dados experimentais provenientes de ratos insuficientes renais crônicos indicam que a eritropoetina induz perda progressiva da função renal, aumento no índice de esclerose e proteinúria. Em ratos normais, a eritropoetina induz vasodilatação arteriolar, hiperfiltração glomerular e outras alterações na hemodinâmica glomerular. Considerando os dados sobre os efeitos da policitemia na função renal, parece mais evidente que os efeitos desta droga sejam de natureza reológica do que de natureza direta, já que as concentrações que determinam ação direta são superiores às concentrações fisiológicas ou terapêuticas.

Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Alagoas e
Disciplina de Nefrologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP
Endereço para correspondência: Nestor Schor
Disciplina de Nefrologia - EPM-UNIFESP
Rua Botucatu, 740
CEP: 04023-900 São Paulo - SP
Tel.: (011) 574 6300 Fax: (011) 573 9652
E-mail: nschor.dmed@epm.br

Eritropoetina, Policitemia, Insuficiência Renal Crônica
Erythropoietin, Polycythemia, Chronic Renal Failure

Introdução

Uma abordagem a respeito dos efeitos da eritropoetina sobre a função renal deve ser baseada em seus efeitos reológicos e em eventuais efeitos diretos sobre a microvasculatura ou em células mesangiais.

De acordo com a equação de Hagen-Poiseulle, a viscosidade sanguínea elevada determina aumento da resistência vascular e conseqüentemente da pressão arterial sanguínea. Conceitualmente, a viscosidade sanguínea representa a relação do "shear stress" (tensão sobre as camadas do fluido) pelo "shear rate" (gradiente de velocidade entre as camadas do fluido).¹ A

elevação da viscosidade induzida pela eritropoetina (EPO) é devida ao aumento do "shear stress" determinado pela elevação do hematócrito (Hct).² Estudos multicêntricos de Serviços de Diálise revelam uma incidência de 30-35% de ocorrência de hipertensão em pacientes que fazem uso de eritropoetina.^{3, 4} Em uma avaliação de 23 pacientes, os quais apresentaram em média até 28% de aumento no hematócrito em quatro semanas, foi demonstrado não ocorrer aumento da pressão arterial em nenhum paciente, o que sugere que alterações no hematócrito de pequena magnitude não alteram a pressão arterial.⁵

Além do efeito do "shear stress" sobre a resistência periférica, o aumento da pressão de oxigênio transcutânea, determina o desenvolvimento de vasoconstrição periférica conseqüente à melhora da oxigenação tecidual.^{6, 7} Adicionalmente, a EPO interfere com outros sistemas moduladores da pressão arterial, tais como redução na densidade de receptores α_2 -adrenérgicos,⁸ elevação dos níveis plasmáticos de endotelina⁹ e redução da atividade do óxido nítrico¹⁰ devido a sua ligação à porção heme ferrosa da guanilato ciclase,¹¹ tomando-a inativa.¹²

Em fragmentos isolados de aorta,¹³ artérias renal e mesentérica,¹⁴ a EPO induz vasoespasticidade. Nestas últimas, tal ação se apresenta dependente de

cálcio no meio e não alterada por verapamil, fentolamina ou saralasin, sugerindo respectivamente a ausência da participação de canais de cálcio voltagem-dependente, dos receptores α_1 -adrenérgicos e da angiotensina II, indicando portanto uma ação direta da eritropoetina. Em cultura de células endoteliais de veia umbilical a EPO induz mitose,¹⁵ e em células da musculatura lisa¹⁶ e células mesangiais¹⁷ em cultivo induz aumento da concentração intracelular de cálcio ($[Ca^{2+}]_i$). É importante ressaltar que as concentrações nas quais se observam efeitos diretos é da ordem de 10U/ml em vasos isolados,¹⁴ 15-70U/ml em células mesangiais¹⁷ e 100U/ml em células da musculatura

lisa.¹⁶ Tais concentrações são superiores às que ocorrem no plasma quando doses terapêuticas são administradas.¹⁸ A tabela 1 sumariza os efeitos diretos da EPO.

A função renal global (Tabela 2) na vigência de policitemia induzida por eritropoetina, hematócrito em torno de 65%, exceto pelo aumento do fluxo sanguíneo renal e da fração de filtração, não apresenta alterações. Assim, a filtração glomerular (FG), o fluxo plasmático renal (FPR) e a resistência vascular renal total (RVRT) são mantidos inalterados, apesar do aumento da pressão arterial média. No entanto, alterações importantes são observadas na hemodinâmica glomerular (Tabela 3). A filtração glomerular por néfron (SNGFR), o fluxo plasmático glomerular (Q_A) e o coeficiente de ultrafiltração glomerular (K_f) apresentam-se elevados. Mais ainda, as resistências arteriolas aferente (R_A) e eferente (R_E) apresentam-se reduzidas, caracterizando importante vasodilatação arteriolar. Apesar do hematócrito apresentar-se mais elevado na arteríola eferente, a resistência neste segmento apresenta-se proporcionalmente menor do que na arteríola

Tabela 1
Efeitos Diretos da EPO

Vasos isolados: aorta, ¹³ artérias renal e mesentérica ¹⁴	vasoespasticidade
Células da musculatura lisa ¹⁶	umenta $[Ca^{2+}]_i$
Células mesangiais ¹⁷	umenta $[Ca^{2+}]_i$
Células endoteliais ¹⁵	mitose

Tabela 2

Efeitos da EPO sobre a função renal global em ratos Munich-Wistar normais (MW), ratos Munich-Wistar com insuficiência renal crônica (MW-IRC) e ratos espontaneamente hipertensos com insuficiência renal crônica (SHR-IRC).¹⁷

	PAM	V'	FG	FPR	FSR	RVRT	FF
M W	-	-	~	~	-	~	-
MW-IRC	-	~	-	-	-	-	-
SHR-IRC	~	-	~	~	~	~	~

PAM = Pressão arterial média

V' = Diurese

FG = Filtração renal global

FPR = Fluxo plasmático renal

FSR = Fluxo sanguíneo renal

RVRT = Resistência vascular renal total

FF = Fração de filtração

Tabela 3

Efeitos da EPO sobre a hemodinâmica glomerular em ratos Munich-Wistar normais (MW) 17 e em ratos Munich-Wistar com insuficiência renal crônica (MW-IRC) 43

	SNGFR	QA	RA	RE	Kf	PCG
M W	-	-	-	-	-	~
MW-IRC	-	-	-	-	-	-

SNGFR = Filtração glomerular por néfron

Q_A = Fluxo plasmático glomerular

R_A = Resistência arteriolar aferente

R_E = Resistência arteriolar eferente

K_f = Coeficiente de ultrafiltração glomerular

P_{cs} = Pressão hidráulica do capilar glomerular

A.D.O. Paixão / N. Schor - Efeitos da eritropoetina na hemodinâmica renal

aferente. Este dado sugere a participação de agentes vasodilatadores nesta manobra compensatória renal. Corroborando com esta suposição, a administração de um inibidor das prostaglandinas nestes animais, induz vasoconstrição predominante na arteríola eferente.¹⁷

Convém ressaltar que os dados sobre hemodinâmica glomerular expressam apenas o estado hemodinâmico de néfrons superficiais, dos quais são obtidas amostras de fluído proximal, plasma e as medidas diretas de pressão. Considerando que a maior população de néfrons não se localiza na superfície renal, é razoável supor heterogeneidade na resposta hemodinâmica glomerular, já que a EPO determina aumento de SNGFR sem no entanto alterar a FG, determina aumento no Q_A sem determinar paralelamente elevação no FPR, e reduz as resistências arteriulares aferente e eferente sem induzir paralelamente redução na RVRT. Inferindo, portanto, que a policitemia induzida por eritropoetina, assim como a policitemia induzida por transfusão de eritrócitos,¹⁹ parecem determinar aumento da função de néfrons superficiais em detrimento da função dos néfrons justamedulares. As prostaglandinas vasodilatadoras são as principais responsáveis pela vasodilatação arteriolar que ocorre na policitemia induzida por eritropoetina.¹⁷ Concomitante com as prostaglandinas, o óxido nítrico também é responsável por este processo autoregulatório renal determinado pela EPO como foi demonstrado por Wilcox e cols. (1993)²⁰ através do aumento de GMPc urinário; em nosso Serviço,¹⁷ através da utilização de L-NAME; e por Del Castillo e cols. 1995,²¹ através do aumento da excreção urinária dos metabólitos NO_2 e NO_3 .

A elevação do K_f induzida pela EPO ocorre provavelmente por aumento no coeficiente de permeabilidade (k), pois estes animais apresentam discreto aumento de proteinúria.¹⁷ É possível que a policitemia desencadeie alterações morfológicas nos capilares glomerulares, pois a função renal global de pacientes com doença cardíaca cianótica congênita e policitemia secundária, pode não estar reduzida, porém, os rins destes pacientes apresentam alterações morfológicas do tipo hiperplasticidade mesangial, hialinização arteriolar e proteinúria.^{22, 23, 24}

Dentre os sistemas hormonais alterados pela policitemia, as evidências indicam alterações importantes no sistema renina-angiotensina (SRA). A policitemia aguda induzida por transfusão de eritrócitos em cão, foi correlacionada com vasodilatação renal e aumento da atividade de renina plasmática (PRA).²⁵ O tratamento crônico com EPO

aumenta a síntese de RNAm para renina no rim²⁶ e a responsividade à angiotensina II em células mesangiais com relação ao aumento da $[Ca^{+2}]_i$.¹⁷ Estes dados aventam a possibilidade de que a policitemia de diversas etiologias pode determinar alterações no SRA.

Acerca da hiperresponsividade à AII apresentada pelas células mesangiais de ratos tratados com EPO, é razoável supor que se trate de uma alteração genômica, considerando que tal alteração se expressa nas células em cultivo. Assim como as células mesangiais de ratos policitêmicos, as células mesangiais em cultivo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresentam também responsividade aumentada à angiotensina II com relação ao aumento de $[Ca^{+2}]_i$.²⁷ A analogia entre estes dados pode indicar modulação genômica inerente ao SRA, nas células mesangiais, diante da policitemia e/ou hipertensão sistêmica induzida pela EPO.

Em condições fisiopatológicas como *Diabetes Mellitus* e perda de massa renal, a angiotensina II (AII) tem sido correlacionada aos distúrbios de hiperfiltração e hipertensão glomerular que culminam com o desenvolvimento de esclerose.^{28, 29} O aumento de tensão mecânica gerado por estes processos, aliado aos vários fatores de crescimento são causadores da deterioração glomerular. Nas células mesangiais, a AII estimula a síntese protéica e determina hipertrofia. E quando associada aos estímulos de estiramento-relaxamento sobre as células mesangiais, induz efeitos adicionais em relação a estes estímulos, no sentido de incrementar a hipertrofia.³⁰ Seria pertinente a investigação da participação da AII na hiperplasticidade mesangial determinada por policitemia.

A policitemia torna a reatividade da arteríola eferente especificamente importante,²² pois nesta porção glomerular o hematócrito é mais elevado do que na arteríola aferente, tendo em vista a considerável filtração do plasma ao longo do capilar. Neste sítio, o "shear stress" apresenta-se dimensionalmente elevado, ocorrendo maior dilatação eferente comparada à dilatação na arteríola aferente.

A reatividade endotelial às alterações de "shear stress" tem despertado interesse nos fisiologistas, especialmente após o implante das novas técnicas de cultura destas células. Os resultados obtidos de cultura de células endoteliais, somados aos estudos de microvasculatura isolada^{31, 32} que evidenciam dilatação em resposta ao "shear stress", sugerem a participação da prostaciclina,³³ do óxido nítrico,³⁴ a ativação de canais de potássio,³⁵ a ativação de canais

de potássio seguida da liberação de nitrovasodilatador³⁶ e ativação de canais de cálcio mecanotransdutores.³⁷ A produção de NO em resposta às alterações agudas de fluxo é dependente da ativação de proteína G,³⁸ semelhante à ativação induzida por agentes vasoativos como a bradicinina, a histamina e a trombina, e de cálcio intracelular.³⁹ Portanto, tem a participação da enzima constitutiva, a qual é dependente da Ca^{2+} -calmodulina. *In vivo*, o aumento da viscosidade sanguínea em várias condições experimentais determina a produção de fatores vasodilatadores.⁴⁰ Em células mesangiais, o estiramento mecânico aumenta a produção de prostaglandinas e induz alterações no padrão de crescimento e nos componentes colágenos, fibronectina e laminina da matriz extracelular.⁴¹

Aparentemente, o comportamento da hemodinâmica glomerular diante da policitemia aguda é distinto do apresentado na policitemia crônica. Myers e cols. (1975),⁴² através de infusão isovolêmica de eritrócito em ratos, elevaram o hematócrito para 62%, e através de micropunção de néfrons superficiais demonstraram redução de SNGFR, aumento de SNFF, aumento da pressão transglomerular (DP), aumento de R_p proporcionalmente maior que o aumento de R_A , e redução do K_f .

Ratos Munich-Wistar submetidos a 5/6 de nefrectomia, um modelo de insuficiência renal crônica, e tratados com eritropoetina, quando apresentam hematócrito em torno de 65%, exibem aumento da pressão arterial média, proteinúria elevada, redução do FFR, do FSR, da FG e elevação da RVRT e FF, e nenhuma alteração do fluxo urinário¹⁷ (Tabela 2). Garcia e cols. (1989),⁴³ utilizando um modelo experimental semelhante, demonstraram elevação no hematócrito para cerca de 50%, induzida por eritropoetina. Desencadeia aumento do índice de esclerose e proteinúria acompanhados de redução do K_f , do Q_A , da SNGFR e elevação das resistências arteriolas aferente e eferente (Tabela 2). É possível supor que a policitemia contribua com o desenvolvimento da esclerose glomerular e com a perda progressiva da função renal. Por outro lado, a anemia induzida por dieta carente em ferro reduz a proteinúria e retarda a progressão da glomerulosclerose.^{43, 44}

Na insuficiência renal crônica, a estrutura e função glomerular apresentam-se seriamente comprometidas. Em condições fisiológicas normais, a membrana basal glomerular (MBG) que apresenta microporos de aproximadamente 3 nm retém a albumina, a qual tem dimensões de 1,5 por 3,8 nm.

Um fator importante na determinação da ultrafiltração é a força eletrostática negativa, conferida à MBG principalmente pelo *proteoglican heparan sulfato*.⁴⁵ A filtração de albumina, um poliânion, é limitada pela presença de cargas negativas na MBG. Experimentos com dextran sulfato, útil na avaliação do diâmetro dos poros da MBG, evidenciam aumento do clearance de albumina quando há um deslocamento de eletronegatividade da MBG no sentido de neutralidade ou eletropositividade.⁴⁶ Nas glomeruloscleroses, de forma geral, mais especificamente naquelas presentes no *Diabetes Mellitus* e na perda de massa renal, as alterações nos componentes da MBG, sobretudo de colágeno tipo IV e *proteoglican heparan sulfato* determinam proteinúria.⁴⁵ Alterações são observadas também nas células mesangiais, as quais apresentam proliferação e alteração nos seus componentes de matriz extracelular, contribuindo para esclerose glomerular.⁴⁶ Além das alterações na matriz extracelular, foi observado em células mesangiais de ratos renais crônicos em cultivo, um aumento nos níveis basais da $[Ca^{2+}]_i$.¹⁷ Outras células, tais como os miócitos⁴⁷ e as células pancreáticas,⁴⁸ apresentam cálcio intracelular basal elevado, provavelmente devido ao hiperparatiroidismo secundário instalado na insuficiência renal crônica. O efeito direto da EPO sobre o aumento de cálcio intracelular nas células de ratos renais crônicos é de magnitude semelhante ao apresentado por células de ratos normais.¹⁷

Pacientes renais crônicos pré-dialíticos que desenvolveram um aumento de 62% no hematócrito em resposta à eritropoetina, ocorrido em cerca de 89 dias de tratamento, não apresentaram alterações na FG, no FFR e na FF.⁴⁹ Duas outras avaliações clínicas da função renal de pacientes tratados com EPO demonstram não ocorrer qualquer alteração na FG, FFR ou FF.^{50, 51} Estes estudos ressaltam que apesar do aumento de pressão arterial e do hematócrito, a função renal não se altera.

A insuficiência renal crônica induzida em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) representa um modelo experimental semelhante à insuficiência renal crônica humana.^{52, 53} Os SHR apresentam hipertensão severa acompanhada de lesão renal progressiva. O desenvolvimento da hipertensão nesta raça está associada a anormalidades geneticamente relacionadas ao rim.⁵⁴ Alterações na resistência vascular, fluxo sanguíneo renal e retenção de água e sódio foram descritas em SHR com 4-6 semanas de idade comparados à sua raça controle, WKY,⁵⁴ quando nesta idade ainda não foi estabelecida a hipertensão.

As alterações na hemodinâmica e função renal se tornam menos pronunciadas na idade de 10-12 semanas,⁵⁵ quando a hipertensão já foi totalmente desenvolvida. O aumento na resistência vascular renal em SHR adultos é proporcional ao aumento de pressão arterial e representa um mecanismo autoregulatório.⁵⁵ Na idade adulta, esta raça apresenta maior atividade de PGs sintetase e menor atividade das dehidrogenases que fazem o metabolismo das PGs, na fração microsomal da medula renal comparadas à raça Wistar-Kyoto (WKY).⁵⁶ No entanto, as raças SHR e WKY apresentam a mesma densidade de receptores no glomérulo para PGs vasodilatadoras,⁵⁷ bem como a raça SHR parece produzir mais TXA₂ que a raça WKY.⁵⁸ Por outro lado, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular reduzidas em SHR jovens, com discreta elevação na pressão arterial, é consistente com a participação de fatores vasoconstritores. Com um ano de vida, estes animais apresentam proteinúria e esclerose glomerular, limitada aos glomérulos justaglomerulares.⁵⁹ Se estes animais são submetidos a uninefrectomia, a proteinúria e esclerose glomerular superficial e justaglomerular, se estabelecem mais precocemente.^{60, 52, 53} No nosso Serviço, foi desenvolvido um modelo experimental que propiciou analisar ratos do primeiro cruzamento entre SHR com MW, os quais foram denominados EPM e apresentavam glomérulos superficiais, e foi observado que a elevada P_{CG} apresentada por estes animais pode ser responsável pela esclerose glomerular precoce.⁶¹

Diferente da raça Munich-Wistar, os SHR com insuficiência renal crônica, quando policitemicos, apresentam aumento adicional do fluxo urinário e nenhuma alteração nos demais parâmetros de hemodinâmica renal global (Tabela 2). Este aumento adicional de fluxo urinário não poderia ser atribuído a um incremento na pressão arterial média, já que a policitemia nestes animais não induz elevação da pressão arterial média, diferente do que se observa na raça Munich-Wistar normal ou com insuficiência renal crônica.¹⁷ O perfil de hemodinâmica renal em SHR, na vigência de policitemia, parece compatível com a presença de mediadores vasodilatadores e com a ausência de agentes vasoconstritores, especialmente a AII, tendo em vista não ocorrer aumento da FF. Não há dados sobre proteinúria e progressão da glomeruloesclerose em SHR, em condições de policitemia associada à insuficiência renal crônica. Assim como não há investigações em pacientes renais crônicos sobre os efeitos da EPO na proteinúria e progressão da glomeruloesclerose.

Em resumo, a policitemia desencadeia mecanismos compensatórios renais, caracterizados por vasodilatação superficial, em ratos normais. Não afeta a função renal global em pacientes renais crônicos e em SHR com insuficiência renal crônica. Porém, em ratos MW com insuficiência renal crônica, os estudos de hemodinâmica global, glomerular, e morfológico sugerem aceleração de perda da função renal. Não são conclusivas, no entanto, a importância dos efeitos diretos da eritropoetina sobre a microvasculatura e células mesangiais, considerando que os níveis plasmáticos fisiológico e terapêutico são menores do que as concentrações que induzem efeito direto *in vitro*.

Summary

Although it has been reported that erythropoietin treatment did not alter renal function of chronic renal failure patients during pre-dialysis or dialysis, experimental data in chronic renal failure rats indicates that erythropoietin induces: worsening of renal function, increasing the glomerular sclerosis level and proteinuria. In normal rats, erythropoietin induces arteriolar vasodilation, glomerular hyperfiltration and other alterations in glomerular hemodynamic. Based on data of polycythemia effects in renal function, it seems evident that it predominates the rheologic component in the erythropoietin treatment, since its direct effect occurs in concentrations higher than physiologic and therapeutic levels.

Referências

- 1 Merrill EW. Rheology of blood. *Phys Rev.* 1969; 49 (4): 863
- 2 Schaefer RM, Leschke M, Stauer BE. Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol.* 1988; 8: 449
- 3 Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of phase III Multicentre clinical trial. *Ann Int Med.* 1989; 111: 992
- 4 Stabile C, Amar M, Draibe SA, Abensur H, Gordan PA, Losekann A, Garcia W D. Eritropoetina recombinante para o tratamento da anemia do paciente renal crônico em hemodiálise. Estudo multicêntrico brasileiro. *J Bras Nefrol.* 1991; 13(20): 45
- 5 Kaupke GJ, Kim S, Vaziri ND. Effect of erythrocyte mass on arterial blood pressure in dialysis patients receiving maintenance erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 1874
- 6 Nonnast-Daniel B, Creutzig A, Kühn K, Bahlmann J, Reimers E, Brunkhorst R, Caspary L, Koch KM.L. Effect of treatment with

A.D.O. Paixão / N. Schor - Efeitos da eritropoetina na hemodinâmica renal

- recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. *Contr Nephrol.* 1988; 66: 185
7. Roger SD, Grasty MS, Baker LRI, Raine AEG. Effects of oxygen breathing and erythropoietin on hypoxic vasodilation in uremic anemia. *Kidney Int.* 1992; 42: 975
 8. Müller R, Steffen HM, Brunner R, Saric J, Pollok M, Baldanus CA, Kaufman W. Changes in the alpha adrenergic system and increase in blood pressure with recombinant erythropoietin (rHuEPO) therapy renal anemia. *Clin Invest Med.* 1991; 14(6): 614
 9. Naruse M, Nakamura N, Naruse K, Kubo K, Kato M, Hagiwara H, Sugino N, Demura H. Plasma immunoreactive endothelin levels are increased in hemodialysis patients with hypertension following erythropoietin therapy *Hypertens Res.* 1992; 15: 11
 10. Martin J, Moncada S. Blood pressure, erythropoietin, and nitric oxide, *Lancet.* 1988; 19:644
 11. Craven PA, Derupertis FR. Restoration of the responsiveness of purified guanilate cyclase to nitrosoguanidine, nitric oxide and related activators by heme and hemeproteins. *J Biol Chem.* 1978; 253: 8433
 12. Busse R, Trogisch G, Bassenge E. The role of endothelium in the control of vascular tone. *Basic Res Cardiol.* 1985; 80: 475
 13. Tsukada H, Ishimitsu T, Ogawa Y, Sugimoto T, Yagi S. Direct vasopressor effects of erythropoietin in genetically hypertensive rats. *Life.* 1993; Sci 52: 1425
 14. Heindereich S, Rahn KH, Zidek W. Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int.* 1991; 39: 259
 15. Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, Levinson R, Steiner M. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87: 5978
 16. Neusser M, Tepel M, Zidek W. Erythropoietin increases cytosolic free calcium concentration in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 1993; 27: 1233
 17. Paixão ADO. Efeitos da eritropoetina sobre a hemodinâmica renal e em células mesangiais de ratos. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, 1995
 18. Eschbach, JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int.* 1989; 35: 134
 19. Nashat FS, Scholefield FR, Tappin JW, Wilcox CS. The effects of changes in haematocrit on the intrarenal distribution of blood flow in the dog's kidney. *J Physiol.* 1969; 201: 639
 20. Wilcox CS, Deng X, Doll AH, Snellen H, Welch W. Nitric oxide mediates renal vasodilatation during erythropoietin-induced polycythemia, *Kidney Int.* 1993; 44: 430
 21. Del Castillo D, Raij L, Shultz RJ, Tolins JP. The pressor effect of recombinant human erythropoietin is not due to decreased activity of the endogenous nitric oxide system. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10(4): 505
 22. De Wardener HE, McSwiney RR. Renal haemodynamics in primary polycythemia. *Lancet.* 1951; 2: 204
 23. Drummond KN, Vernier RL, Worthen HG, Godd RA. The associated occurrence of the nephrotic syndrome and congenital heart disease. *Pediatrics.* 1963; 31: 103
 24. Jong PE, Weening JJ, Donker AJM, van der HEM GK. The effect of phlebotomy on renal function and proteinuria in a patient with congenital heart cyanotic disease. *Nephron.* 1983; 33: 225
 25. Simchon S, Chen RYZ, Carlin RD, Fan FC, Jan KM, Chien S. Effects of blood viscosity on plasma renin activity and renal hemodynamics. *Am J Physiol.* 1986; 250(19): F40
 26. Eggena P, Willsey P, Jangotchian N, Truckenbrod L, Hu MS, Barret JD, Eggena MP, Clegg K, Nakhoul F, Lee DBN. Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol.* 1991; 261(24): E642
 27. Tepel M, Heidenreich S, Zhu Z, Walter M, Nofer J R, Zidek W. Captopril inhibits the agonist-induced increase of cytosolic free Ca²⁺ in glomerular mesangial cells. *Kidney Int.* 1994; 46: 696
 28. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest.* 1985; 76: 612
 29. Pelayo JC, Quan AH, Shanley PF. Angiotensin II control of the renal microcirculation in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol.* 1990; 258: F414
 30. Harris RC, Akai Y, Yasuda T, Horra T. The role of the physical forces in alterations of mesangial cell function. *Kidney Int.* 1994; 45:S17
 31. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow - and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. *Cir Res.* 1993; 72: 1276
 32. Koller A, Kaley G. Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation. *Cir Res.* 1990; 67: 529
 33. Frangos JA, Eskin GS, McIntire IV, Ives CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science.* 1985; 227: 1477
 34. Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro, LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension.* 1991; 17: 187
 35. Olensen SP, Clapham DE, Davies F. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 331: 168
 36. Cooke, J P, Rossitch Jr, E, Andon, N A, Loscalzo, J, Dzau, V J. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1663
 37. Lansman JB, Hallam TJ, Rink TJ. Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers?. *Nature.* 1987; 325: 811
 38. Kuchan MJ et al. Role of G proteins in shear stress-mediated nitric oxide production by endothelial cells. *Am J Physiol.* 1994; 267: C753
 39. Lückhoff A, Pohl U, Mülsch A, Busse R. Differential role of extra- and intracellular calcium in the release of EDRF and prostacyclin from cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1988; 95: 189
 40. Melkumyants AM, Balashov SA. Effect of blood viscosity on arterial flow induced dilator response. *Cardiovasc Res.* 1990; 24: 165
 41. Harris RC, Haralson MA, Badr KF. Continuous stretch-relaxation in culture alters rat mesangial cell morphology, growth characteristics and metabolic activity. *Lab Invest.* 1992; 66: 548
 42. Myers BD, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VIII effects of hematocrit.

A.D.O. Paixão / N. Schor - Efeitos da eritropoetina na hemodinâmica renal

- Circ Res. 1975; 36: 425
43. Garcia DL, Anderson S, Renke HG, Brenner EM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 6142
 44. Remuzzi G, Perico N, Zoja C, Coma D, Macconi D, Vigano GL. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest*. 1990; 86: 1768
 45. Couchman JR, Beavan LA, McCarthy KJ. Glomerular matrix: Synthesis, turnover and role in mesangial expansion, *Kidney Int*. 1994; 45: 328
 46. Kanwar YS. Biology of disease. Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria. *Lab Invest*. 1984; 51: 7
 47. Bogin E, Massry SG, Magott M, El-bellessi S, Kohan R, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on heart cells. *J Clin Invest*. 1981; 6: 712-15
 48. Perna FA, Fadda GZ., Zhou XJ, Massry SG. Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone, *Am J Physiol*. 1990; 259: F210
 49. Frenken LAM, Wetzels JFM, Sluiter HE, Koene RAP. Evidence for renal vasodilation in pre-dialysis patients during correction of anemia by erythropoietin. *Kidney Int*. 1992; 41: 384
 50. Clyne N, Jogestrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients, *Nephron*. 1992; 60: 390
 51. Lim VS, Fangman J, Flanigan MJ, Degowin RL, Abels RT. Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in humans. *Kidney Int*. 1990; 37: 131
 52. Dworkin LD, Feiner HD, Parker M, Tolbert E. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR, *Kidney Int*. 1991; 39: 1112
 53. Dworkin LD, Feiner HD. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats: A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*. 1986; 77: 797
 54. Uyehara CFT, Gellai M. Impairment of renal function precedes establishment of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1993; 265(34): R943
 55. Arendshorst WJ. Autoregulation of renal blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*. 1979; 44: 344
 56. Limas CJ, Limas C. Prostaglandin metabolism in the kidneys of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1977; 233(1): H87
 57. Chatziantoniou C, Arendshorst WJ. Impaired ability of prostaglandins to buffer renal vasoconstriction in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1992; 263: F573
 58. Chatziantoniou C, Arendshorst WJ. Renal vascular reactivity to vasodilator prostaglandins in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1992; 262: F124
 59. Feld IG, Van Liew JB, Galaske RG, Boylan JW. Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int*. 1977; 12: 332
 60. Bank N, Alterman L, Aynedjan HS. Selective deep nephron hyperfiltration in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int*. 1983; 24: 185
 61. Higa EMS, Rosenkranz A, Boim MA, Ghiraldini M, Jurkiewicz A, Ramos OL, Ajzen H, Schor N. Renal haemodynamics in spontaneously hypertensive rats with superficial glomeruli. *J Hypertens*. 1986; 4 (Suppl. 3): S379
-
- Artigo recebido em 24 de janeiro de 1996 e aceito para publicação em 30 de outubro de 1996.