

TRATAMENTO DA ANEMIA COM ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA EM PACIENTES HEMODIALISADOS

Cinthy M.Ozawa,¹ Delmo Sakabe,¹ Eduardo Bertolli, Luiz Fernando A. L. Mantovani,¹
Milca C. Chade,¹ José Otávio A. Gozzano²

RESUMO

Os rins são os principais órgãos produtores de eritropoetina no organismo, assumindo 90% desta produção. Por sua vez, a eritropoetina está relacionada com a conversão de células tronco hematopoiéticas em pró-eritroblastos, auxiliando assim, na homeostasia do organismo. Pacientes que entram em insuficiência renal e passam a necessitar do suporte da hemodiálise, sofrem com a baixa na produção dessa substância. Entre as várias formas de terapia, vem ganhando espaço o tratamento desses pacientes com eritropoetina recombinante humana (EPO-rHU), pela eficácia observada e boa tolerabilidade. Essa técnica foi utilizada no Brasil, pela primeira vez, em 1988, e hoje é alvo de estudo em diversos centros espalhados pelo mundo que procuram métodos de otimizar os resultados dessa terapia. Apesar de apresentar custo ainda elevado e alguns efeitos colaterais, a maioria dos trabalhos encontrados na literatura defendem o uso da EPO-rHU, argumentando o efeito benéfico que se observa na capacidade física e psíquica, além do bem-estar e qualidade de vida dos pacientes hemodialisados que a utilizam. Esta revisão tem por finalidade conhecer o estado atual do uso de EPO-rHu, seus indicadores e consequência em pacientes com insuficiência renal.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 4, n. 1-2, p. 31-37, 2002

INTRODUÇÃO

O rim é o principal órgão responsável pela produção de eritropoetina do corpo. No indivíduo normal, 90% de toda a eritropoetina é produzida pelo rim, e os 10% restantes pelo fígado. Não está claro ainda, o local exato da produção da

eritropoetina no rim, mas supõe-se que seja nas células epiteliais dos túbulos renais. O efeito primordial desta glicoproteína é estimular a produção de pró-eritroblastos a partir das células-tronco hematopoiéticas na medula óssea. Adicionando-se a isso, a eritropoetina estimula a passagem do pró-eritroblasto pelos diferentes estágios eritroblásticos, acelerando a produção de células novas. A velocidade de produção de hemácias acelera ainda mais, com a disponibilidade abundante de ferro e outros nutrientes necessários. A secreção renal diminuída de eritropoetina, então, causa anemia.⁴

A anemia é uma importante causa de morbidade em indivíduos portadores de insuficiência renal crônica. Esse quadro hematológico é multifatorial, sendo que a redução de secreção de EPO desempenha papel primordial. A eritropoetina recombinante humana (EPO-rHU) tem sido um importante avanço no tratamento da anemia que acomete esses indivíduos.³ Hoje, diversos estudos têm mostrado que a EPO-rHU tem sido eficaz em, virtualmente, todo paciente anêmico e mantido em hemodiálise, com boa tolerabilidade.

A associação entre anemia e insuficiência renal crônica é um fato conhecido há mais de 150 anos e, dentre as alterações encontradas no paciente urêmico, a anemia é a mais constante e a responsável por grande parte da sintomatologia por ele referida.

Somente no início dos anos cinquenta é que se mostrou que a eritropoese era regulada pelo hormônio eritropoetina (EPO). Em 1977, a EPO foi purificada e, pouco depois, foi reportado o isolamento e a clonagem do gene da EPO humana.¹¹

¹ - Acadêmicos do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP.

² - Professor-doutor em Clínica Médica - CCMB/PUC-SP.

Com o levantamento de dados de um número considerável de trabalhos, foi constatado, pela quase totalidade destes, que o tratamento com a EPO-rHU tem um efeito benéfico na melhora da capacidade física, bem-estar e qualidade de vida nos pacientes hemodialisados. Entretanto, os tratamentos experimentais com a EPO-rHU apresentaram efeitos colaterais. O alto custo do tratamento é outro inconveniente constatado pelos pesquisadores.

CASUÍSTICA E MÉTODO

No Brasil, iniciaram-se os tratamentos experimentais com a EPO-rHU em pacientes hemodialisados, no final da década de oitenta. O primeiro deles, com apenas um paciente, do sexo masculino de 77 anos de idade, teve início em 20 de setembro de 1988, com a administração da EPO-rHU na dose de 50U/kg por via endovenosa três vezes por semana, associada, nos dois primeiros meses, à suplementação de ácido fólico. Ainda fazia uso de 7,5mg de prednisona por dia e não se administravam outras drogas que pudessem interferir nos índices laboratoriais de interesse deste estudo. A administração da EPO-rHU não apresentou sintomas adversos, exceto calafrios e tremores noventa minutos após a primeira aplicação. Como pode se observar nas figuras 1 e 2, houve um substancial aumento do hematócrito e da hemoglobina nas 24 semanas de observação.

Nos oito meses subsequentes não necessitou, por sintomas clínicos, tratamento hemotransfusional adicional. Esse caso ilustra bem o benefício que é propiciado ao paciente anéfrico com a reposição de EPO. A redução da anemia facilita em muito o tratamento médico e melhora de modo significativo a qualidade de vida desses pacientes.¹²

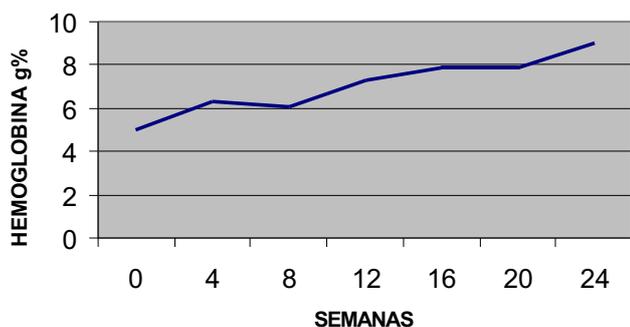


Fig 1. Incremento nos níveis de hemoglobina do paciente CGS com EPO-rHU três vezes por semana (50 U/kg).

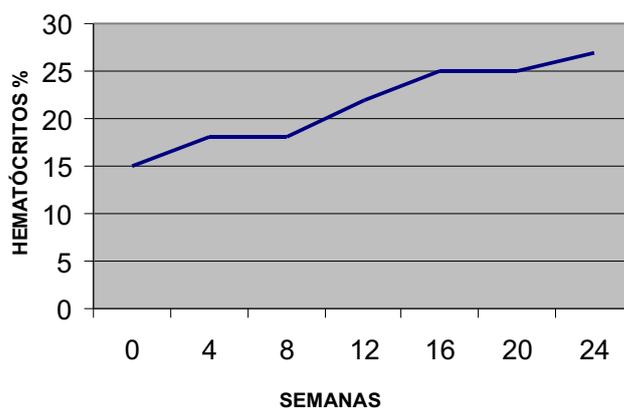


Fig 2. Elevação dos níveis de hematócrito (de 15 até 27%) após 24 semanas com EPO-rHU

Outro trabalho subsequente realizado também no Brasil, comprovou a eficácia do tratamento da anemia com a eritropoetina nos pacientes hemodialisados. O estudo foi feito com um grupo de pacientes mantidos em programa de hemodiálise, em cinco unidades de diálise brasileiras. Vinte e cinco pacientes, portadores de insuficiência renal crônica e mantidos em hemodiálise crônica, foram estudados durante 12 semanas.

A idade variou de 16 a 63 anos (média igual a 36,3 +/- 14,1 anos) e 13 eram do sexo masculino. Todos estavam em programa de hemodiálise, três sessões semanais e o tempo em diálise variou de três meses a 13 anos (média = 3,4 +/- 3,3 anos). Nos 12 meses que antecederam este estudo, sete pacientes não haviam recebido transfusões sanguíneas, sete pacientes haviam recebido menos de quatro transfusões, enquanto que 11 outros foram politransfundidos (de 5 a 10 unidades). A doença renal primária era glomerulonefrite em 10 pacientes, nefropatia túbulo-intersticial em cinco, nefropatia diabética em quatro e insuficiência renal crônica de causa não determinada nos demais seis casos.

Os critérios para inclusão dos pacientes nesse estudo estão na tabela 1. Todos faziam uso somente de suplementação vitamínica e/ou drogas hipotensoras.

A EPO-rHU utilizada neste estudo foi produzida por técnicas de DNA recombinante, fornecida em solução tamponada e estéril, na concentração de 4,000U/mL (Eprex-Cilag). Era conservado sob temperatura entre quatro e oito graus Celsius antes de seu uso.

Um período de avaliação de uma semana antecedeu outro de 12 semanas de tratamento com EPO-rHU. A EPO-rHU foi administrada na dose inicial de 50U/kg de peso, por via intravenosa ao término da sessão de hemodiálise, três vezes por semana. Se após a quarta semana de tratamento, a hemoglobina atingisse 10g/L, essa dose era mantida até o término do estudo. Caso contrário, aumentava-se a dose para 7,5U/kg de EPO-rHU.

Na oitava semana de tratamento fazia-se a mesma análise e, caso a hemoglobina ainda não tivesse chegado a 10g/L, a dose de EPO-rHU era aumentada de 75 para 100U/kg de peso.

Os resultados e os efeitos colaterais obtidos estão descritos respectivamente nas tabelas 2 e 3.¹¹

Os efeitos positivos são numerosos. A correção da anemia foi benéfica para todos os pacientes, trazendo uma sensação de bem-estar, melhora do estado geral do doente, de suas

condições físicas e psíquicas, mesmo em momentos em que a correção da anemia era parcial. Houve também melhora da libido e da atividade sexual dos pacientes. Com a melhora dos níveis da hemoglobina ocorreu o desaparecimento da necessidade transfusional regular. Este fato é importante na possibilidade do transplante renal, pois diminui os riscos da sensibilização anti-HLA, infecções virais soro transmissíveis e outras complicações clínicas como a hemossiderose. Assim, o uso da EPO-rHU traria a redução destas intercorrências, com redução da morbidade.

Diversos foram os estudos que se seguiram a estes em todo o mundo, tendo os seus resultados consolidados à eficácia do tratamento da anemia com EPO-rHU. Assim, o próximo passo foi a otimização, tanto do aproveitamento da EPO-rHU quanto dos fatores coadjuvantes ao seu efeito.

Tabela 1 - Critérios para a inclusão e exclusão de pacientes no estudo.

Inclusão

- Pacientes estáveis e bem dialisados.
- Em hemodiálise, 3 vezes por semana, há mais de 3 meses.
- IRC com hemoglobina menor do que 8g/dL (5 mmol/L).
- Idade entre 15 e 70 anos.
- Ausência de gravidez.

Exclusão

- Anemia de causa outra que IRC.
- Hipertensão arterial severa e não controlada.
- Diabetes mellitus descompensado.
- Alcoolismo e vício em drogas.
- Presença de alterações de enzimas hepáticas.
- Presença de sinais de hiperparatireoidismo secundário severo.
- Presença de sinais clínicos de intoxicação por alumínio.

Tabela 2 - Dados laboratoriais dos pacientes estudados, antes do uso de eritropoetina e após 12 semanas de estudo.

	Pré-estudo	Final do estudo
Peso (kg)	55,0 ± 12,2	56,2 ± 12,9*
PA sistólica (mmHg)	123,0 ± 23,8	127,4 ± 27,0
PA diastólica (mmHg)	74,3 ± 17,5	78,7 ± 17,9
Hemoglobina (mg/dL)	7,1 ± 1,1	9,6 ± 1,2*
Hematócrito (vol%)	22 ± 4	31 ± 4*
Creatinina (mg/dL)	11,9 ± 3,9	11,7 ± 3,2
Fósforo (mg/dL)	5,9 ± 2,0	6,8 ± 2,3*
Potássio (mEq/L)	5,2 ± 0,9	5,1 ± 0,9
Ferritina (ng/mL)	453,5 ± 135,0	232,5 ± 51,5*
Tranferrina (ng/mL)	123,3 ± 127,5	103,7 ± 116,0

PA = pressão arterial; *p < 0,05

Tabela 3 - Relação dos efeitos colaterais observados durante o uso de eritropoetina recombinante humana (EPO-rHU).

Sinais e sintomas	n
Hipertensão arterial	3
Febre após injeção de EPO-rHU	2
Hipercoagulabilidade	2
Aumento de SGPT	1
Trombose de FAV	1
Dor na FAV durante a injeção	1

FAV = Fístula arteriovenosa

ESTUDOS ESPECÍFICOS PARA A OTIMIZAÇÃO DA EPO-RHU

A causa mais comum da diminuição do efeito da EPO-rHU nos pacientes com insuficiência renal crônica é a deficiência de ferro. Esta, quando não tratada, adiciona ao tratamento com a EPO-rHU custos desnecessários assim como atrasos na reabilitação do paciente.⁸ A fundação americana *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative* recomenda para a anemia renal que a suplementação de ferro deva ser administrada para manter níveis de ferritina sérica >100ng/mL e a transferrina saturada seja >20%. Entretanto, continua indeterminado se a suplementação de ferro é mais benéfica se administrada de forma consecutiva ou intermitente para restaurar os níveis de hemoglobina e baixar a dosagem de eritropoetina. Nesse estudo foi administrado a totalidade de 400mg de ferro tanto seqüencialmente quanto semanalmente em pacientes hemodialisados, com ferritina sérica a valores menores que 100ng/mL, sendo os efeitos examinados 12 semanas após o tratamento. O estudo feito pela *Hamamatsu School of Medicine* no Japão mostrou que a administração semanal de 25-100mg de ferro por 72 semanas, resultou em queda significativa na dosagem de EPO-rHU quando comparada com o uso da terapia intermitente de ferro. Em resumo, foi descoberto que a suplementação agressiva de ferro, durante as 10 primeiras sessões de hemodiálise, induz uma significativa queda da dosagem de EPO-rHU a curto prazo.⁷

Diversos estudos estão sendo realizados para selecionar as melhores condições materiais e técnicas para aumentar a produtividade da eritropoetina no tratamento e, conseqüentemente, reduzir os custos. Um destes estudos sugere que a

administração de eritropoetina por via subcutânea, ao invés de intravenosa, a uma dose mais baixa, pode ser o suficiente para manter o nível de hematócrito em nível satisfatório ao bem-estar do paciente. Entretanto, muitos outros estudos anteriores contradizem-no e concluíram que não há diferença plausível nas doses entre as vias subcutânea e intravenosa. Além disso, apontam a dor causada pela injeção por via subcutânea. Isto pode, conseqüentemente, limitar a aceitação do paciente ao tratamento.⁹

O método aplicado neste experimento consistia em 24 unidades de hemodiálise do "Veterans Affairs Medical Centers", em randomização e rtagem não cega. O total de pacientes era 208. Estes estavam em hemodiálise a um longo tempo e também recebendo tratamento com eritropoetina intravenosa ou subcutânea. Inicialmente, a dose de eritropoetina foi reduzida até o hematócrito atingir uma porcentagem inferior a 30%. Em seguida este era elevado, mantendo o hematócrito entre 30 a 33% por 26 semanas. Após este período, fez-se a comparação quantitativa e qualitativa das duas linhas de trabalho. Para 107 pacientes, tratados pela linha da medicação subcutânea, a média semanal da dose de eritropoetina, durante a fase de manutenção foi 32% menor que para os 101 pacientes tratados pela via intravenosa (média [+/-SD], 95,1+/-75,0 vs. 140,3+/- 88,5U por kg de peso corporal por semana; P< 0,001). Apenas um paciente no grupo da terapia subcutânea deixou o estudo devido à dor causada pela aplicação da dose e 8% avaliaram a dor associada com a administração subcutânea, sendo ausente ou fraca.

Concluíram a partir destes dados, que em pacientes em hemodiálise, a administração de eritropoetina subcutânea consegue manter o hematócrito em nível adequado, com uma média

semanal da dose de eritropoetina menor que com a administração intravenosa da mesma.⁹

Outros são os fatores que contribuem para a inadequada resposta da eritropoetina. Há um grupo de pesquisadores que englobou diversos destes fatores num mesmo estudo. Neste estudo, mais uma vez, a deficiência de ferro mostrou-se a causa mais comum de inadequância responsiva ao tratamento com EPO-rHU. Os números mostram que 313 pacientes que recebiam EPO-rHU >300IU/kg/semana, 36 pacientes tinham deficiência de ferro; 87 de 223 pacientes com medidas de saturação de transferrina apresentaram deficiência funcional de ferro. A média de ferritina sérica (481,2+/- 472,9µg/l) e a de transferrina saturada (25,1+/-13,2%) reflete, entretanto, um nível adequado de ferro para o grupo inteiro de pacientes com resposta inadequada à EPO-rHU.

A média do nível de proteína C-reativa (CRP) foi maior em pacientes que recebiam a alta dose de eritropoetina, quando comparada aos que recebiam baixa dose.

Os níveis de hemoglobina atingidos pelos pacientes com neoplasias ou hepatite eram quase os mesmos, assim como para toda a amostra. Mas para as doses de eritropoetina, o nível de hemoglobina era mais alto. Estes resultados achados, devem-se ao excesso de produção de citosinas, as quais reduzem a resposta da eritropoetina.

Diferenças na dose de EPO-rHU entre pacientes que faziam uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e aqueles que não o faziam, todos em hemodiálise, não foram observadas. Todavia foi constatada em pacientes DPAC ou CAPD. O efeito do iECA tanto na concentração de hemoglobina quanto na resposta à terapia com eritropoetina tem sido muito controverso. Neste estudo, constatou-se que o efeito inibitório do iECA sobre a ação da eritropoetina é mais aparente quando doses altas de iECA são administradas, especialmente quando o paciente está com uma baixa taxa de eritropoetina. Em contra partida, não houve significativa redução de resposta da eritropoetina com a administração de baixas doses de Enalapril por dia. Os autores concluíram, portanto, que a terapia com iECA não possui efeito sobre a resposta da EPO-rHU em pacientes dialisados.⁵

Acrescentando-se a isso, o trabalho em

questão coloca que a suplementação com L-carnitina é recomendada para atingir máxima eritropoese. A alta concentração plasmática do iPTH tem sido associada com a resistência à eritropoetina, embora a terapia com formas ativas de vitamina D possa se contrapor a esse efeito. A vitamina C pode agir sinergicamente com eritropoetina, mas os riscos do depósito de oxalato podem reduzir o uso potencial dessa vitamina.

A deficiência de ácido fólico e vitamina B12 são conhecidas causas de anemia macrocítica, e a suplementação com esses dois agentes é recomendada.

A conclusão apresentada por esse estudo mostra que a deficiência absoluta e funcional de ferro, assim como elevados níveis de PCR, estão associados com uma resposta inadequada ao tratamento com eritropoetina. Pacientes em diálise peritoneal apresentaram diferenças nas doses necessárias entre os usuários do iECA e não usuários.

Pacientes em hemodiálise não apresentaram essa diferença entre as doses necessárias.

Um estudo realizado recentemente (2001)⁵ comparou dois grupos de pacientes em hemodiálise. Um deles fazia uso da terapia da eritropoetina conjuntamente com a administração do iECA, já o outro grupo fazia apenas o uso do tratamento com eritropoetina. Quando os valores dos hematócritos desse dois grupos foram comparados, não foi observado efeito do iECA. Esses resultados sugeriram que o iECA não interfere no tratamento da anemia com a eritropoetina em pacientes hemodialisados, desde que seu uso seja feito em doses relativamente baixas.

COMPARAÇÃO ENTRE AS ERITROPOETINAS ÔMEGA E ALFA

Um estudo¹ foi feito com o objetivo de verificar a eficácia do tratamento da anemia renal, comparando a eritropoetina alfa, já utilizada por diversos estudos, com a eritropoetina ômega recém sintetizada. O estudo teve os pacientes divididos em grupos A e B, sendo que 17 pacientes faziam parte do grupo A e 21 do grupo B. A primeira parte do estudo durou 24 semanas, com o grupo A fazendo uso da EPO alfa e o B da ômega. Na segunda parte do estudo houve uma inversão

da eritropoetina administrada entre os grupos, sendo mantida por outras 24 semanas. Foi constatado em ambas as partes do estudo, que a dose semanal necessária de eritropoetina ômega/kg de peso corporal, foi de 67+/- 43U, enquanto a dose necessária por semana de eritropoetina alfa/kg de peso corpóreo foi 86+/- 53U. A média dos valores de hemoglobina durante o tratamento com EPO ômega nos dois grupo foi 11,4+/- 0,7g/dl (hematócrito 34+/-2%) e durante o tratamento com EPO alfa foi 11,3+/- 0,7g/dl (hematócrito 33+/-2%). Contudo, foi verificado que doses menores de eritropoetina ômega são necessárias para se manter o mesmo nível de hemoglobina e o mesmo hematócrito obtidos normalmente com a eritropoetina alfa. Um significativo fato relatado pelo estudo foi a ocorrência de trombose vascular em três pacientes durante o tratamento com EPO alfa e, também, outros três pacientes durante o tratamento com EPO ômega.¹

EFEITO COLATERAL DO TRATAMENTO

Um dos fatores que mais causa controvérsias é o alvo de hematócrito a ser atingido na correção da anemia renal pela terapia de EPO-rHU. A discussão de que a normalização do hematócrito poderia conduzir o paciente a um nível superior de reabilitação tem sido rejeitada em virtude de um possível efeito colateral. Este consiste no aumento da viscosidade do sangue. Além disso, a hemodiálise induz uma aguda hemoconcentração causada pela ultrafiltração que pode influenciar negativamente estes fatores de riscos e, assim, ser conflitante com a normalização do hematócrito.

No início do uso clínico da EPO-rHU, os estudos esperavam um aumento da trombose artério-venosa como conseqüência do aumento da viscosidade do sangue total, induzidos pela terapia de EPO-rHU. Estudos subseqüentes demonstraram que a concentração de hemoglobina elevada a 12,8g/dl não apresentou efeitos negativos no enxerto artério-venoso. Não havia diferença na incidência de causas de tromboses quando o nível de hematócrito passava de 0,3 para 0,42. Entretanto, outras investigações reportaram um aumento no *shunt* trombótico após a elevação do hematócrito de 0,3 para 0,42, apesar de não terem conseguido provar uma relação entre a taxa de trombose e a extensão do

nível de hematócrito. Até mesmo a contribuição do aumento da viscosidade sanguínea no desenvolvimento de hipertensão arterial é controversa e nenhuma correlação direta foi estabelecida com o aumento da pressão sanguínea e a viscosidade total do sangue ou com o hematócrito.

Trabalho do ano de 2000¹⁰ teve como resultado, ao final de seu experimento, a confirmação de que a viscosidade do sangue total, em período de hemodiálise, não está conectada com o hematócrito do processo de correção da anemia renal.

Outro efeito relatado em pesquisa de 2002² trouxe uma implicação negativa ao tratamento da anemia com eritropoetina. Esta foi feita durante três anos e revelou uma redução significativa de células vermelhas em 13 pacientes durante o tratamento com a EPO-rHU. Amostras de soro destes 13 pacientes com redução das células vermelhas foram testadas com anticorpos que poderiam inibir a formação da colônia de eritropoetina pela células normais da medula óssea. Onze pacientes estavam em hemodiálise, um estava sob o tratamento de diálise peritoneal e outro não estava em hemodiálise. Todos os pacientes foram tratados com eritropoetina por via subcutânea e anemia severa resistente à eritropoetina desenvolveu-se em todos depois de 3 a 67 meses de tratamento. Doze pacientes haviam recebido eritropoetina alfa alguns meses antes de sua doença ficar refratária e resistente aos efeitos da eritropoetina. Um paciente que fora tratado exclusivamente com eritropoetina beta, teve também anemia, apesar do tratamento ainda estar transcorrendo. O diagnóstico da aplasia das células vermelhas foi baseado na ausência de células eritróides da medula óssea em 12 pacientes e na ausência de circulação de reticulócitos em um paciente. Os resultados da pesquisa confirmaram que durante o tratamento da anemia em pacientes hemodialisados, pode ocorrer formação de anticorpos antieritropoetina e redução das células vermelhas.

CONCLUSÃO

A eritropoetina é uma importante arma no tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal. O tratamento com EPO-rHU, por sua vez, vem adquirindo importância cada vez

maior como terapia desta enfermidade. Conforme constatado pela literatura levantada, a técnica está crescendo e buscando maneiras de se aperfeiçoar. É fato que alguns relatos apontam efeitos colaterais nessa terapia, mas com o incremento na pesquisa e com os avanços obtidos no campo da manipulação gênica, a técnica caminha para se estabilizar como tratamento padrão para tais pacientes, o que se comprova pelos benefícios já observados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bren A, Kandus A, V arl J, Buturovic J, Ponikvar R, Kveder R, et al. A comparison between epoetin omega and epoetin alfa in the correction of anemia in hemodialysis patients: a prospective, controlled crossover study. *Artif Organs* 2002; 26(2):91-7.
2. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7):469-75.
3. Cotter DJ, Thamer M, Kimmel PL, Sadler JH. Secular trends in recombinant erythropoietin therapy among the US hemodialysis population: 1960-1996. *Kidney Int* 1998; 54(6):2129-39.
4. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. P.362-4.
5. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin. *Kidney Int* 2001; 60(5):1910-6.
6. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall JC, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, et al. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15(Suppl 4):43-50.
7. Kato A, Hamada M, Suzuki T, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A. Effect of weekly or successive iron supplementation on erythropoietin doses in patients receiving hemodialysis. *Nephron* 2001; 89:110-2.
8. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Diagnostic value of iron indices in hemodialysis receiving epoetin. *Kidney Int* 2001; 60(1):300-8.
9. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339(9):578-83.
10. Ludat K, Paulitschke M, Riedel C, Hampl H. Complete correction of renal anemia by recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 2000; 53(Suppl):S42-9.
11. Romão Jr JE, Abensur H, Draibe AS, Bandeira F, Ruzzany F, Lowen J, et al. Uso da eritropoetina recombinante humana no tratamento da anemia do paciente em hemodiálise: um estudo multicêntrico. *Rev Assoc Med Bras* 1992; 38(2):57-61.
12. Salomão Filho A, Souto RB, Azevedo WM. Eritropoetina recombinante humana (rHuEPO). Primeiro relato de uso clínico no Brasil. *Folha Méd* 1989; 99(2):65-8.