

ANEMIA E USO DE ERITROPOETINA NOS PACIENTES EM
HEMODIÁLISE NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

ANEMIA AND USE OF ERYTHROPOIETIN IN HEMODIALYSIS PATIENTS AT
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Suzane Cristina Milech Pribbernow¹, Mônica Vinhas de Souza², Carlos Alberto Prompt³, Paulo Dorneles Picon⁴

RESUMO

Anemia é freqüente em pacientes com insuficiência renal crônica e deve-se, principalmente, à diminuição da síntese endógena de eritropoetina. Desde a década de 1980, o uso da eritropoetina recombinante tornou-se o tratamento de escolha da anemia nesses pacientes.

Realizamos um estudo com os pacientes em hemodiálise na Unidade de Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo encontrado uma porcentagem de 82,6% desses indivíduos em uso de eritropoetina recombinante (epoetina). A dose semanal média de epoetina observada foi de 10.260 UI. A hemoglobina média dos pacientes foi de 10,3 g/dL; quando avaliamos a variação entre os valores médios de Hb dos pacientes em uso dessa medicação, entre os meses de setembro de 2005 e fevereiro de 2006, não houve significância na mesma.

Unitermos: Anemia, eritropoetina, insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Anemia is a very common finding in the course of chronic renal failure; the main cause of this pathology is reduced production of endogenous erythropoietin. Since the 1980's, the use recombinant human erythropoietin has become the treatment of choice for anemia in this group of patients.

We conducted a study with hemodialysis patients in the Hemodialysis Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a university hospital in southern Brazil. We found that 82.6% of the patients were using recombinant erythropoietin (epoetin). The average weekly epoetin dose was 10,260 IU. Mean hemoglobin value was 10.3 g/dL and there was no significant difference between the mean hemoglobin values of the patients using this drug from September 2005 to February 2006.

Keywords: Anemia, erythropoietin, chronic renal failure.

¹ Médica nefrologista contratada, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Servidora, Secretaria Estadual de Saúde. Mestre em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médica internista contratada, HCPA, Porto Alegre, RS. Mestre em Ciências Médicas, UFRGS, Porto Alegre, RS. Mestre em Epidemiologia Clínica, Universidade de Erasmus, Roterdã, Holanda.

³ Médico nefrologista. Professor assistente, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁴ Mestre e Doutor em Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Professor titular de Farmacologia, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS. Professor adjunto de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Rua Santo Antonio, 618/403, Bom Fim, CEP 90220-010, Porto Alegre, RS. E-mail: spribbernow@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

Anemia é a manifestação clínica do decréscimo da massa de eritrócitos circulantes e, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, é definida, em adultos, como uma concentração de hemoglobina (Hb) abaixo de 15 g/dL em homens e de 12 g/dL em mulheres na pré-menopausa (1). No entanto, suas causas, tratamentos pertinentes e prognóstico variam largamente.

Em situações usuais, a medula óssea responde à redução dos eritrócitos promovendo o aumento de sua produção de forma compensatória. O córtex renal possui, junto aos túbulos proximais, células que estimulam a produção de eritropoetina quando ocorre redução na oxigenação tecidual, como na anemia (2,3). Esta glicoproteína se liga a receptores nas células progenitoras dos eritrócitos, promovendo o aumento na taxa de eritropoiese. Os rins produzem 90% da eritropoetina endógena (4).

Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), esse mecanismo de auto-regulação está comprometido, particularmente quanto à produção e liberação da eritropoetina, sendo esta a causa principal da sua anemia. A anemia surge precocemente no curso da doença renal crônica (DRC), sendo um achado universal em pacientes em seu estágio 5. Não corrigida, ela produz um estado hiperdinâmico, caracterizado por aumento do débito e da frequência cardíaca e diminuição da resistência vascular periférica (5). A massa ventricular esquerda e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo também aumentam em resposta à anemia (6).

A produção de eritropoetina sintética (EPO), na década de 1980, trouxe uma importante mudança no manejo da anemia de pacientes com insuficiência renal e praticamente eliminou a sua necessidade de transfusões sanguíneas (7,8). O uso da EPO melhora significativamente a qualidade de vida, a capacidade para o trabalho e a tolerância ao exercício; restaura, ainda, a função sexual e reduz a fadiga e a depressão (9-16). Há também evidências de que o tratamento com EPO diminui a velocidade de progressão da IRC (17,18). O objetivo terapêutico no tratamento com EPO, em pacientes com DRC, é manter a hemoglobina entre 11 e 12 g/dL (19-23).

O tratamento com EPO é um procedimento de alto custo, totalmente financiado pelo Governo no Brasil. A portaria nº 437 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, publicada em outubro de 2000 (24), regulamenta a disponibilidade de EPO e orienta seu uso clínico por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Anemia em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica (25).

No Rio Grande do Sul, segundo dados da Coorde-

nação de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde, são adquiridas pelo Estado, mensalmente, 46 mil frascos-ampola de eritropoetina, representando um gasto anual de cerca de 3 milhões de reais. Somente em Porto Alegre e Região Metropolitana, havia, em agosto de 2004, 929 pacientes usando epoetina. Não há, no entanto, dados sobre o perfil desses pacientes, sobre desfechos clínicos desse grupo ou, ainda, sobre aspectos de custo/efetividade do tratamento.

A implantação de um Centro de Referência para Tratamento da Anemia, em pacientes com DRC em uso de eritropoetina recombinante, foi proposta em 2004, a partir de uma iniciativa conjunta da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Seus objetivos são oferecer assistência farmacêutica aos pacientes e a criação de um banco de dados específico, que possibilite a avaliação e acompanhamento dos pacientes em uso de EPO, permitindo, ainda, o estudo do impacto fármaco-econômico dessas medidas no gerenciamento do programa público de EPO no Estado. O projeto de implantação de um centro de referência tem o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Proc. 402562/05-4) (figura 1).

Neste artigo, descrevemos os pacientes com DRC, em tratamento com hemodiálise, acompanhados na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HCPA, em uso de EPO, e que farão parte do primeiro Centro de Referência para Tratamento de Anemia em Insuficiência Renal Crônica com Eritropoetina Recombinante do Rio Grande do Sul.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal, incluindo todos os pacientes adultos portadores de IRC que, em setembro de 2005, estavam em programa de hemodiálise há mais de 3 meses, na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HCPA. Esses pacientes são submetidos mensalmente a exames laboratoriais de controle, que incluem hemograma, uréia, creatinina e eletrólitos, de acordo com rotina definida em norma específica do Ministério da Saúde (26). A avaliação laboratorial é complementada com avaliação e acompanhamento médico e de enfermagem quanto às medicações em uso e suas doses, incluindo EPO. Os pacientes são, ainda, avaliados através de entrevista e registros em prontuário quanto à ocorrência de possíveis efeitos adversos. Os dados referentes aos exames realizados e as informações sobre medicações, incluindo dosagem, via de administração e potenciais efeitos adversos, são armazenados em um banco de dados no Serviço de Nefrologia.

ANEMIA E ERITROPOETINA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

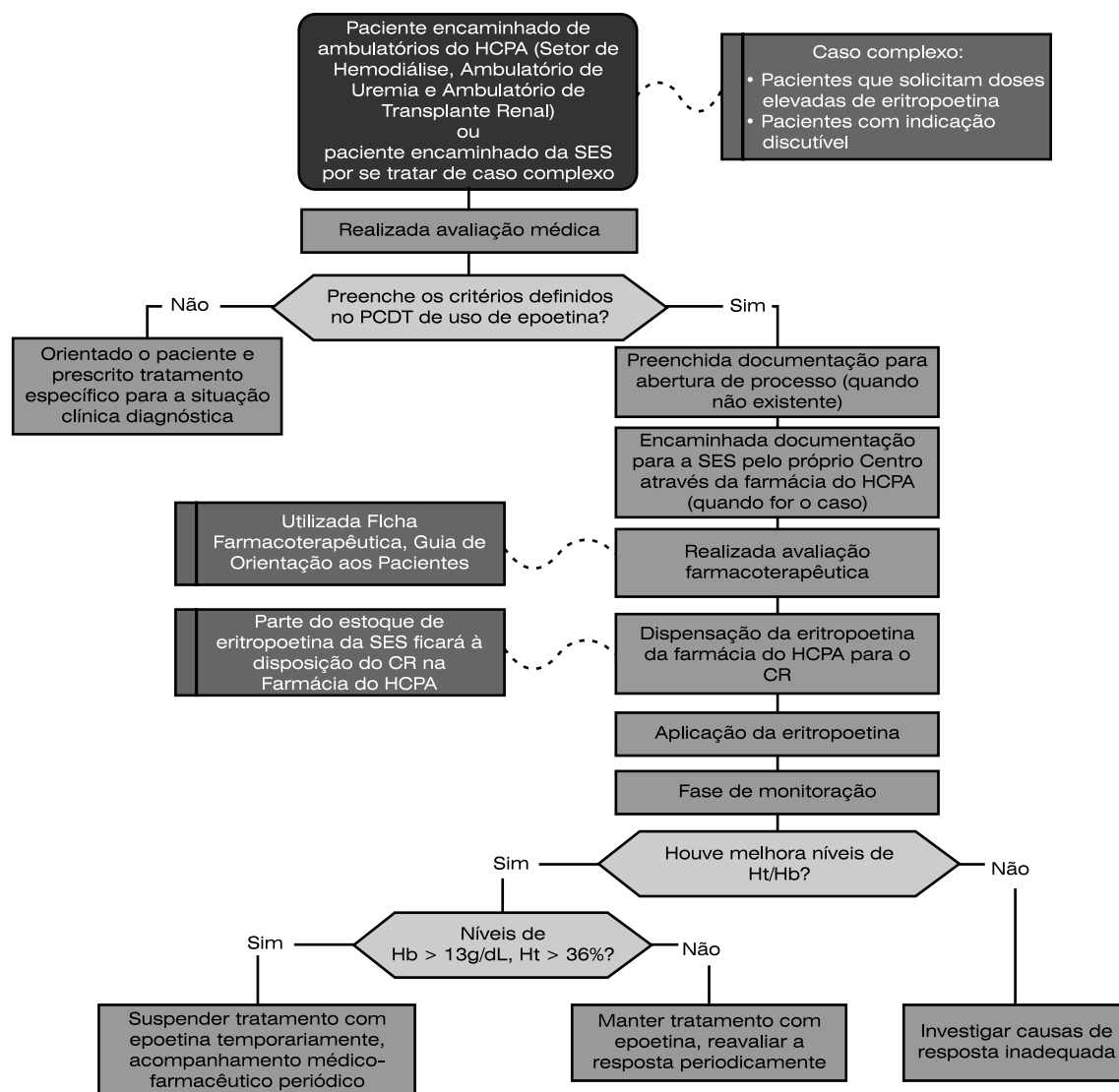


Figura 1. Fluxograma de Processos do Centro de Referência de Tratamento de Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica com Eritropoetina Recombinante (Epoetina)

CR = Centro de Referência; HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre; PCDT = Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SES = Secretaria Estadual da Saúde.

Foram incluídos, no estudo, todos os pacientes em programa crônico de hemodiálise, na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HCPA, que estavam ou iniciaram tratamento regular no mês de setembro. A variação nos níveis de Hb dos pacientes foi acompanhada até o mês de fevereiro de 2006. No caso daqueles pacientes com mais de um exame laboratorial num único mês, foi considerado apenas o primeiro. Os valores encontrados foram expressos em média e desvio padrão. Para comparação de médias entre os grupos, foi utilizado o teste *t* de Student, e para análise de variância, ANOVA.

RESULTADOS

Do total de pacientes, 58 se encontravam, em setembro de 2005, em tratamento hemodialítico. Destes, 50 (86,2%) recebiam EPO, quatro em frequência irregular. Dos oito pacientes (13,8%) com DRC em hemodiálise que não usavam EPO, dois já haviam usado a medicação no passado e tiveram a EPO suspensa por terem atingido níveis de Hb acima de 13 g/dL.

Apenas um paciente tinha como via de uso da droga a via endovenosa; os demais (98%) faziam uso

subcutâneo da mesma. Quase a totalidade dos pacientes (92%) fazia a aplicação da EPO na Unidade de Hemodiálise, e somente três a realizavam no domicílio.

A média de idade dos pacientes foi de 52,9 anos (tabela 1), e a razão entre mulheres e homens, de 24/34. A dose média individual de EPO foi de 10.260 UI por semana, e a média por peso, 159,9 UI/kg. O consumo mensal médio de eritropoetina por paciente foi de 41.040 UI. O consumo total médio de eritropoetina do setor, por mês, foi de 2.052.000 UI, correspondendo a um total de 513 ampolas de 4.000 UI cada.

A hemoglobina média dos pacientes foi de 10,3 g/dL. Analisando o grupo de pacientes que não vinha em uso da EPO, a Hb média foi de 12,2 g/dL, em comparação com 10,1 g/dL nos que vinham em uso do medicamento, havendo diferença estatística significativa ($p < 0,05$). Os valores médios da Hb, nos pacientes tratados com EPO entre os meses de setembro e fevereiro (figura 2), foram, respectivamente, 10,1 g/dL, 9,9 g/dL, 9,9 g/dL, 10,3 g/dL, 9,5 g/dL e 10,5 g/dL, não existindo variação estatisticamente significativa ao longo do período estudado.

Tabela 1. Características dos pacientes com IRC em hemodiálise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (baseline, setembro/2005)

Pacientes em acompanhamento	n = 58
Características	
Gênero - F/M	24/34
Idade - anos (média, desvio padrão)	52,9-16,5
Idade - anos (máximo, mínimo)	19-77
Pacientes em uso de EPO (n)	50
EPO - dose/semana - UI (média, desvio padrão)	10.260-4.004
EPO - dose/semana (máximo, mínimo)	18.000-3.000
EPO - dose/kg/semana (média, desvio padrão)	155,9-69,3
EPO - dose/kg/semana (máximo, mínimo)	360-44
Hb - mg (média, desvio padrão)	10,3-1,5
Hb - mg (máximo, mínimo)	13,8-6,8
Hb - pacientes em uso de EPO - mg (média, desvio padrão)	10,1-1,4*
Hb - pacientes sem uso de EPO - mg (média, desvio padrão)	12,2-1,6*

*Comparando-se essas médias entre si, obtém-se $p < 0,05$. EPO = eritropoetina sintética; Hb = concentração de hemoglobina; IRC = insuficiência renal crônica.

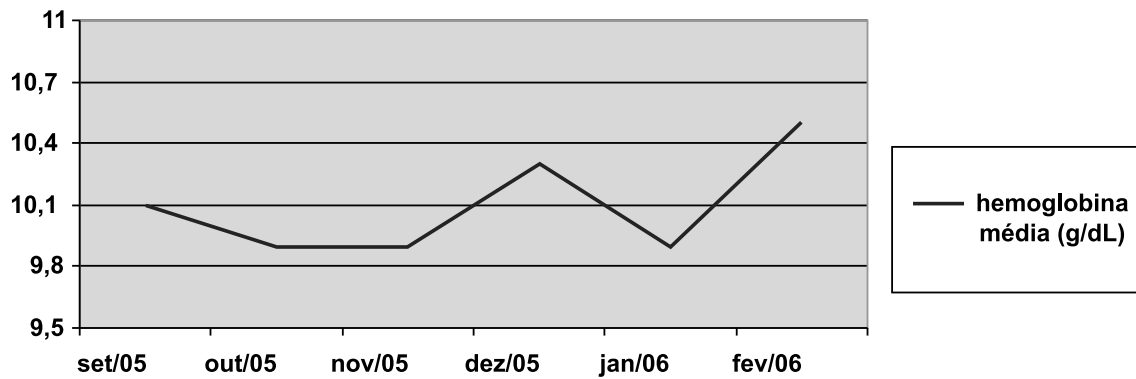


Figura 2. Evolução da Hb média (g/dL) nos pacientes em hemodiálise em uso de EPO.

EPO = eritropoetina sintética; Hb = concentração de hemoglobina. A variação observada entre os meses não é significativa.

DISCUSSÃO

A anemia, em pacientes com IRC, é um reconhecido fator de risco para desfechos clínicos adversos, como hospitalizações, doença cardiovascular, prejuízo cognitivo e mortalidade (20,27-34).

A anemia surge precocemente no curso da IRC e está universalmente presente nos pacientes em estágio

5 (35,36). Com o esgotamento da função renal e o início do tratamento dialítico, o hematócrito atinge um platô que varia pouco na ausência de complicações ou de tratamento específico com EPO. A maioria dos pacientes nessa situação tem hematócrito entre 15 e 25% (36). Uma pequena fração dos pacientes com IRC mantém a produção endógena de eritropoetina e consegue manter um nível de hematócrito acima de 35 (37). Os

pacientes com doença policística do adulto são exemplos clássicos dessa situação, mas outras condições são relatadas, como doença policística adquirida, condições paraneoplásicas e policitemia vera ou secundária (38-41). Em nosso estudo, 13,8% dos pacientes não recebiam EPO e apresentavam níveis médios de hemoglobina mais elevados que o grupo em tratamento.

No nosso estudo, os pacientes tinham hemoglobina entre 6,8 g/dL e 13,8 g/dL (tabela 1), com valores médios de 10,3 g/dL. Esses valores médios encontrados são inferiores aos recomendados (19). No nosso estudo, as causas para resposta inadequada à EPO não estão claras. A avaliação das causas de não-resposta é prejudicada pela limitada disponibilidade do medicamento para ajuste de doses e pelos períodos de interrupção do seu fornecimento pela Secretaria Estadual da Saúde no ano de 2005.

A resposta à eritropoetina é influenciada por vários fatores. É dose-dependente, embora exista uma variação individual na resposta, e é dependente das reservas de ferro do paciente (42). A existência de fibrose da medula óssea, diálise inadequada, desnutrição, deficiência de vitamina B12 e folato, hemólise e intoxicação por alumínio também limitam a resposta à eritropoetina (19).

Além disso, estudos recentes têm mostrado que uma grande variabilidade individual nas concentrações de hemoglobina pode ocorrer em curtos intervalos de tempo, durante o processo de ajuste de doses de EPO para atingir os estreitos limites recomendados pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* (43,44).

A hiporresponsividade à EPO foi um achado comum. Dados do *The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, um estudo prospectivo observacional que examinou práticas de diálise em unidades de hemodiálise de diversos países, mostraram que, mesmo nos serviços de hemodiálise de países com níveis médios de Hb maiores que 11,6 g/dL (Suécia, EUA, Bélgica e Canadá), 23 a 29% dos pacientes em hemodiálise apresentavam Hb abaixo de 11 g/dL (45).

A eritropoetina ou os agentes estimuladores de eritropoiese, como são denominados, atuam direta e indiretamente sobre o receptor de eritropoetina. Existem, atualmente, três agentes de eritropoiese disponíveis: a eritropoetina alfa, a eritropoetina beta e a darbepoetina alfa. Esses medicamentos têm eficácia semelhante em atingir e manter o nível de hemoglobina-alvo, mas diferem em aspectos de administração e meia-vida. As eritropoetinas alfa e a beta são consideradas de curta duração (administração usual de uma a três vezes por semana); por sua vez, a darbepoetina alfa, que possui meia-vida três vezes maior que as anteriores (permite administração de uma vez por semana a uma vez ao mês), é considerada de longa duração (46).

As eritropoetinas alfa e beta são os agentes estimuladores da eritropoiese mais utilizados em IRC e são as únicas disponibilizadas pela Secretaria Estadual de Saúde.

Nosso estudo mostra que cerca de 83% dos pacientes em hemodiálise no HCPA recebem eritropoetina, o que se assemelha aos dados disponíveis na literatura (47,48). O estudo DOPPS mostrou que 90% (variação de 83 a 94%) dos pacientes em programa crônico de hemodiálise por mais de 6 meses usavam EPO (48).

Nosso estudo apresenta limitações, devido ao seu caráter preliminar, que se relacionam a aspectos como: uma pequena amostra de pacientes, um curto período de seguimento e ao fato de não sermos capazes de avaliar, com os dados existentes, aspectos como mortalidade e qualidade de vida em relação aos níveis de anemia e ao uso de EPO. No entanto, a maior limitação diz respeito ao fato de não termos uma adequação entre a dose prescrita e necessária de EPO e a real disponibilidade do medicamento para os pacientes, o que compromete inclusive a avaliação da resposta clínica ao uso do mesmo. Um dos objetivos da implantação de um centro de referência para tratamento de anemia em pacientes com IRC com eritropoetina no HCPA é corrigir as deficiências de distribuição e adequação de prescrição do referido medicamento, para, a partir de então, gerar estudos com dados sobre benefícios, efeitos adversos, otimização de doses, correlação entre o efeito do medicamento e estoques de ferro, entre os níveis de hemoglobina e desfechos como mortalidade, além da qualidade de vida dos pacientes com IRC no nosso meio.

Outro aspecto promissor do Centro de Referência diz respeito ao início breve da produção nacional de EPO pelo Bio-Manguinhos Fiocruz, que será distribuída pelo Sistema Único de Saúde para atender às demandas desse medicamento no país. O Centro de Referência do HCPA participará do estudo de farmacovigilância desse produto, através de uma parceria entre Secretaria Estadual de Saúde, HCPA e Bio-Manguinhos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Geneva, Switzerland, WHO, 2001. Disponível em: http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf.
2. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):415-25.
3. Metzén E, Ratcliffe PJ. HIF hydroxylation and cellular oxygen sensing. *Biol Chem.* 2004;385(3-4):223-30.

4. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood*. 1991;77(3):419-34.
5. Duke M, Abelman WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*. 1969;39(4):503-15.
6. Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman AD. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant. *Can J Cardiol*. 1990;6(1):1-14.
7. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-8.
8. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986;2(8517):1175-8.
9. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 3:14-8.
10. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(3):347-54.
11. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med*. 1979;93(3):449-58.
12. Eschbach JW. Current concepts of anemia management in chronic renal failure: impact of NKF-DOQI. *Semin Nephrol*. 2000;20(4):320-9.
13. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(2 Suppl 1):14-8.
14. Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(6):486-95.
15. Rahman SN, Heifner KJ, Fadem SZ, et al. HRQOL improvements in anemic CKD patients treated with darbepoetin alfa (Aranesp™). National Kidney Foundation Clinical Nephrology Meeting, Chicago (IL), USA, April 17-21, 2002.
16. McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, et al. Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1182-7.
17. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):307-12.
18. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron*. 1997;77(2):176-85.
19. National Kidney Foundation-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney 865 Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
20. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure (REBPG) Section I. Anaemia Evaluation. *Nephrol. Dial Transplant*. 2004;19(Suppl 2):ii2-5.
21. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 Suppl 1):26-8.
22. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2000;22(Suppl 5):1-3.
23. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/JBN/26-31/v26e3s1p001.pdf>.
24. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência a Saúde. Portaria N ° 154, de 8 de outubro de 2001.
25. Picon PD, Amaral KM, Thomé FS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica: eritropoietina humana recombinante. In: Picon PD, Beltrame A. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Porto Alegre: Pallotti; 2002. Pp. 55-8.
26. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, VISALEGIS. Legislação em vigilância sanitária Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N ° 154, de 15 de junho de 2004.
27. Levin A. How should anaemia be managed in predialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 2:66-74.
28. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1153-61.
29. Parfrey PF, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors

- for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(7):1277-85.
30. Levin A, Foley R. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6 Suppl 3):S24-30.
 31. Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6 Suppl 3):S39-51.
 32. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity- the experience of Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1642-4.
 33. Muirhead N. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between human recombinant erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ*. 1990;300:573-8.
 34. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):610-9.
 35. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int*. 1985;28(1):1-5.
 36. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood*. 1979;54(4):877-84.
 37. Charles G, Lundin AP 3rd, Delano BG, Brown C, Friedman EA. Absence of anemia in maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1981;4(6):277-9.
 38. Besarb A, Biederman J. Hematologic aspects of chronic kidney diseases. In: Nissenson AR, Fine RN. *Clinical dialysis*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 691-739.
 39. Goldsmith HJ, Ahmad R, Raichura N, et al. Association between rising haemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long term regular dialysis treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;19:313-8.
 40. Shalhoub RJ, Rajan U, Kim VV, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD. Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med*. 1982;97(5):686-90.
 41. Ono K, Kikawa K, Okamoto T, Matsuo H. Normalization of hematocrit in regular hemodialysis patients: the role of renal cyst formation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1985;31:639-43.
 42. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6):1166-74.
 43. Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, Deoreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64(4):1514-21.
 44. Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):111-24.
 45. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):94-111.
 46. Nissenson AR, Anand S. Darbepoetin alfa for the management of anemia in chronic renal failure. 2006. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
 47. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6 Suppl 5):1-230.
 48. Locatelli F, Pisoni RL, Akisawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):27-33.