

# A IMPORTÂNCIA DA ERITROPOETINA SINTETIZADA NA ANEMIA ASSOCIADA À INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

SHISHIDO, Keyla Emika Yoshida; ROCHA; Márcia Santos da

[keylashishido@hotmail.com](mailto:keylashishido@hotmail.com)

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** *A anemia normocítica, normocrômica e hipodegenerativa acomete um grande número dos pacientes renais crônicos, motivo pelo qual serem os rins responsáveis pela síntese do hormônio eritropoetina. Esta por sua vez estimula a proliferação e diferenciação das células eritróides, atuando na eritropoiese. Quando ocorre a insuficiência renal crônica (IRC), os rins são incapazes de secretar a eritropoietina (EPO) e conseqüentemente não ocorrendo proliferação e produção de eritrócitos. Esta é a causa mais comum, contudo existem outros fatores que propiciam instalação e evolução do quadro anêmico. Atualmente sua correção se faz com o uso da eritropoetina recombinante humana (Epo-rHu), concomitante quando necessário à suplementação oral de ferro. Neste estudo, o objetivo em questão é demonstrar através das hipóteses propostas a influência do tratamento com Epo-rHu na melhora do quadro, onde os resultados comprovaram que este tratamento eleva ou mantém o nível de eritrócitos no sangue, pois possui um efeito terapêutico, ou seja, hematócrito alvo alcançado de maneira satisfatória, promovendo assim sensação de bem-estar, melhora no desempenho das funções físicas, intelectuais e psíquicas. E principalmente, diminuindo o risco da contaminação de infecções soro transmitidas através de transfusões sanguíneas.*

**Palavras-chaves:** *Anemia. Insuficiência renal crônica. Eritropoetina recombinante humana..*

**Abstract:** *A normocytic, normochromic and hipodegenerativa affects a large number of patients with chronic renal failure, which is why the kidneys are responsible for the synthesis of the hormone erythropoietin. This in turn stimulates the proliferation and differentiation of erythroid cells, acting on the erythropoiesis. When there is chronic renal failure (CRF), the kidneys are unable to secrete erythropoietin (EPO) and consequently does not occur proliferation and production of erythrocytes. This is the most common cause, however there are other factors that favor the onset and progression anemic. Currently correction is done with the use of recombinant human erythropoietin (rhu-Epo), when necessary concomitant to the oral iron supplementation. In this study, the goal in question is to demonstrate the proposed hypotheses through the influence of treatment with rhu-Epo in the improvement, where the results showed that this treatment increases or maintain the level of erythrocytes in the blood because it has a therapeutic effect, or that is, hematocrit target achieved in a satisfactory manner, thus promoting a sense of well-being, improvement in physical function performance, intellectual and psychological. E mainly, reducing the risk of contamination of serum transmitted infections through blood transfusions.*

**Key-words:** *Anemia. Chronic renal failure. Recombinant human erythropoietin.*

## 1 INTRODUÇÃO

O número de pessoas acometidas pela insuficiência renal crônica é muito grande, e cada vez mais, o número de casos vem crescendo significativamente.

A insuficiência renal crônica pode ser desencadeada por diferentes fatores, dentre as diversas patologias que levam a este quadro podem ser citadas as mais comuns como a hipertensão arterial grave, a diabetes e a glomerulonefrite crônica ou inflamação crônica dos rins. Outras causas de IRC são: a nefropatia túbulo-intersticial (pielonefrite), a necrose cortical renal, os processos renais obstrutivos crônicos, a amiloidose, o lúpus eritematoso disseminado e as doenças hereditárias.

É necessário citar que os rins são responsáveis pela produção de uma série de substâncias altamente específicas, denominadas hormônios. Estes são liberados na corrente circulatória para serem utilizados pelas células. Dentro desse grupo de hormônios está a EPO. O mecanismo que demonstra que os rins são a fonte de produção de EPO foi demonstrado pela primeira vez por Jacobson e seus colaboradores em 1957, através de experimentos com roedores. O experimento provou que o aumento da concentração da EPO plasmática em roedores submetidos à hipóxia não ocorre quando sofrem de nefrectomia bilateral, sugerindo que os rins são fontes de produção de EPO (JACOBSON, 1957 *apud* CRUZ *et al*, 2002, 128).

A maioria dos pacientes renais crônicos, ou seja, pacientes com uma perda lenta, progressiva e irreversível das funções dos rins, apresentam algum grau de anemia durante a evolução de sua patologia. Isso ocorre devido à eritropoiese depender da ação do hormônio EPO. A produção insuficiente desse hormônio constitui o principal fator no desenvolvimento da anemia.

Neste artigo, as autoras descrevem a origem da anemia associada a IRC e a importância da eritropoietina sintetizada para o tratamento desta anemia, pontuando seus benefícios que poderão determinar uma qualidade de vida aos seus utentes.

## 2. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Em meados do século passado, Richard Brigt descreveu, pela primeira vez, uma enfermidade letal, onde os pacientes apresentavam edema e vários sinais, atualmente conhecidos como hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda e hemorragias cerebrais. Descobriu-se, então, a existência de uma enfermidade de progressão crônica relacionada à insuficiência por parte das funções renais.

A IRC é uma síndrome metabólica decorrente de uma perda lenta, progressiva e irreversível da capacidade excretora renal, ocasionando o acúmulo de produtos da degradação metabólica no sangue. Por ser lenta e progressiva, esta resulta em processos adaptativos que na maioria da vez, mantêm o paciente assintomático (ALMEIDA, 2000).

Pode ser desencadeada por diferentes fatores, dentre as diversas patologias que levam a este quadro podem ser citadas as mais comuns como a hipertensão arterial grave (27% dos casos), a diabetes (33% dos casos) e a glomerulonefrite crônica ou inflamação crônica dos rins (7% dos casos). Outras causas de IRC são: a nefropatia túbulo-intersticial (pielonefrite), a necrose cortical renal, os processos renais obstrutivos crônicos, a amiloidose, o lúpus eritematoso disseminado e as doenças hereditárias (ROMÃO, 2004).

Como os sintomas característicos da IRC são geralmente lentos, sendo inicialmente assintomática, há o risco da descoberta do diagnóstico tardiamente, onde há uma perda considerável das funções dos rins e como consequência o desenvolvimento de uma anemia grave, muitas vezes sem uma intervenção adequada (RIBEIRO-ALVES, 2007).

Grande parte dos pacientes renais crônicos apresenta algum grau de anemia durante a evolução de sua patologia. Esta resulta de uma insuficiência da função endócrina dos rins,

pois estes apresentam um relacionamento único com a produção de eritrócitos devido à síntese do hormônio EPO, que por sua vez é responsável pela eritropoiese (ZATZ, 2000).

No Brasil a falta de tratamento e prevenção de doenças renais é extremamente preocupante. Estima-se que cerca de 2 milhões de brasileiros são portadores de DRC e aproximadamente 60% não sabem disso. A estimativa é da Sociedade Brasileira de Nefrologia (ROMÃO, 2004).

A prevenção e diagnóstico precoce são medidas úteis e eficientes, onde o custo é mais barato do que o tratamento para IRC, tais como programa de diálise e transplante renal. Visto a severidade da doença e do alto custo de seu tratamento, faz-se necessário o incentivo para campanhas de prevenção e detecção precocemente das principais causas da doença em questão. Essas campanhas teriam como objetivo: oferecer orientação quanto às causas, os sinais e sintomas da DRC; realização de exames para detecção de hematuria e proteinúria, aferição da pressão arterial e teste de glicemia capilar, e orientação dos profissionais da saúde a fazer o encaminhamento dos casos detectados.

## 2.1 ANEMIA ASSOCIADA À INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

O termo anemia designa a diminuição dos eritrócitos ou da hemoglobina circulante, resultando no desequilíbrio entre produção, perda ou destruição da hemoglobina. Quando há baixo nível de eritrócitos, as pessoas apresentam anemia, o corpo detecta baixa quantidade de oxigênio (O<sup>2</sup>), aumentando a produção de EPO nos rins (BEVIL, 2000).

Devido a IRC este sistema de realimentação pode ser interrompido em qualquer ponto do seu funcionamento, impedindo a secreção de EPO e conseqüentemente não ocorrendo proliferação e produção de eritrócitos (KATZUNG, 1992; LORENZI, 2003).

Quando há uma queda do hematócrito e do nível de hemoglobina a anemia torna-se mais intensiva, síntese e excreção da EPO aumentam 100 ou mais vezes, estimulando a produção de células formadoras de colônias da série eritróide, induzindo a formação de hemoglobina e a maturação dos eritroblastos, para mais tarde liberar reticulócitos na circulação. Mas em pacientes renais crônicos os níveis de EPO geralmente estão baixos, a anemia resulta de uma péssima resposta ou deficiência eritropoiética, com isso ocorre redução de eritrócitos em decorrência da diminuição de produção de EPO pelo rim enfermo ou em alguns casos produzem números eritrócitos reduzidos incapazes de suprir o quadro anêmico (TRIPATHI, 2006; KATZUNG, 1996; LORENZI, 2003).

Bastos (2006) afirma que além da anemia resultar principalmente da produção inadequada de EPO, pode ser causado ou agravado pela deficiência de ferro, podendo ser absoluta ou funcional, o que favorece a ocorrência da anemia hipocrômica e microcítica, inibição eritropoese pelas toxinas urêmica, diminuição do tempo de vida das hemácias e hemólise, fibrose da medula óssea e osteite cística secundária ao hipertireoidismo, perda de sangue oculta pelo trato gastrointestinal ou urinário, distúrbios inflamatório agudo e crônico, deficiência de folato e vitamina B12, toxicidade óssea por alumínio, concomitância de neoplasia, hipotireoidismo e hemoglobinopatias grave.

A anemia de origem renal é frequentemente normocrômica, normocítica e hipodegenerativa [volume corpuscular média (VCH): 82 e 96 $\mu^3$  e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM): 32 e 36%], causada neste caso por déficit na produção de hemácias.

Os pacientes renais crônicos apresentam anemia quando o hematócrito estiver abaixo de 80% dos valores considerados normais, ou seja, abaixo de 33% em mulheres em fase pré-menopausa ou de 36% em mulheres em fase pós-menopausa e homens. Os níveis de hemoglobina menor que 13,0 g/dl em homens ou menor que 12,0 g/dl em mulheres e homens acima de 65 anos. Outro fator determinante da anemia é quando a taxa de filtração glomerular

(TFG) diminui para níveis menores que 70 ml/min em homens e 50 ml/min em mulheres, mas sua intensidade e prevalência da anemia tornam-se mais acentuadas com a piora da função renal (RIBEIRO-ALVES, 2007; ROMÃO, 1999).

A associação entre a anemia e a IRC é conhecida há mais de 150 anos, sendo responsável por grande parte das alterações fisiológicas que o paciente renal crônico apresenta no decorrer do tempo. A anemia provoca incapacidade física e mental, sendo responsável pela redução da sobrevida e da qualidade de vida do portador de insuficiência renal. Caracterizando-o com aparência pálido-cutânea, dando-lhe um aspecto de doente (ROMAO, 1999, ABENSUR,2004).

A anemia da IRC é comumente assintomática e de instalação lenta, muitas vezes sem adequada intervenção médica. O diagnóstico precoce são cruciais para evitar o aparecimento de efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular e nervoso e até mesmo a progressão da doença renal (RIBEIRO-ALVES, 2007).

Até 1986 a anemia em pacientes renais crônicos só podia ser tratada através de transfusão de sangue e esteróides anabolizantes, onde contribuíam para o aumento do risco de contaminação por hepatite, hemossiderose e sensibilidade ao transplante (ROMÃO, 1999).

Atualmente sua correção se faz com o uso de eritropoetina recombinante humana (Epo-rHU) (BIO-MANGUINHOS/FIO-CRUZ, 2006).

### **3. ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA (EPO-RHU)**

A Epo-rHu faz parte dos fatores de crescimento que foram purificados e clonados para o uso clínico, através de tecnologia do DNA recombinante. Foi o primeiro fator humano de crescimento hematopoiético a ser isolado (FUCHS & WANNACHER, 1998).

Descoberta por Myiake e seus colaboradores (1977, Citado por FUCHS & WANNACHER, 1998, p 926) que a isolaram e purificaram-na a partir da urina do paciente com a anemia grave e em 1985, Lin e Jacobs juntamente com os seus colaboradores clonaram o gene que codifica sua síntese, onde definiram a origem e os efeitos da Epo-rHu. Através de técnica de engenharia genética, a Epo-rHu ficou disponível em quantidades significativas e a preço relativamente acessível.

Trata-se de um hormônio sialoglicoproteico densamente glicosilado contendo 4 íntrons (1562 pares de base) e 5 éxons (582 pares de base), codificando um peptídeo sinal de 27 aminoácidos para a secreção protéica e uma proteína madura de 165 aminoácidos, apresentando suas pontes dissulfeto intramoleculares nas posições Cis7-161 e Cis29-33, sua estrutura terciária é globular, caracterizando 4 hélices  $\alpha$  (A,B,C,D) e 2 folhas  $\beta$  anti-paralelas (NORTE, 2007).

Possui peso molecular de 34.000 Dalton e é produzida por células de CHO (células de ovário de hamster chinês), nas quais o gene da EPO humana foi transfectado (NORTE, 2007).

Os pacientes renais crônicos anêmicos devem possuir hematócrito inferior a 30%, hemoglobina  $\leq 9,5$  g/dl para iniciar o tratamento.

Para se iniciar o tratamento, são necessárias as avaliações clínica e laboratorial, com o objetivo de eliminar outras causas de anemia, que não estejam associadas com a falta de EPO e de quantificar as reservas de ferro, que influencia a resposta inadequada ao tratamento com a Epo-rHu (ABENSUR, 2004).

A avaliação laboratorial é determinada através do hematócrito (medida do volume da massa eritrocitária circulante, contidos numa certa quantidade de sangue) e hemoglobina (substância formada por duas partes, a porção que contém ferro, chamada heme, e a porção protéica, chamada globina), índices hematimétricos.

Outros exames laboratoriais para confirmação de um quadro anêmico podem ser feitos através: da contagem de reticulócitos e pesquisa de sangue oculto nas fezes (ROMÃO, 1999).

### 3.1 INDICAÇÕES

A eritropoietina sintetizada ou EPO-rHu é indicada para o tratamento de anemia associada à insuficiência renal crônica, incluindo pacientes que estejam ou não em diálise.

Seu uso eleva ou mantém o nível de eritrócitos no sangue que se manifesta ou expressa pelo nível de hematócrito e/ou de hemoglobina, assim reduzir o número de transfusões necessárias nesses pacientes.

Mas não é indicada para resolver certas situações como casos de anemia severa em pacientes com sinais e sintomas, que requeiram correção imediata, paciente com perda aguda, associada à instabilização hemodinâmica, paciente resistente a terapia com Epo-rHu, sintomática ou com perda crônica de sangue.

### 3.2 POSOLOGIA

A posologia em pacientes com IRC a dose via endovenosa inicia com 40UI/kg, três vezes por semana. A dose via subcutânea inicia com 20 UI/kg, três vezes por semana. Estas doses têm se mostrado efetivas e seguras para incrementar os níveis de hematócrito e para eliminar a dependência e a necessidade de transfusões (BIO-MAGUINHOS/FIOCRUZ, 2006).

Após a administração subcutânea a Epo-rHu possui um tempo de meia-vida sérica de 4-13 horas em pacientes renais. A resposta terapêutica não é imediata, pois para haver a resposta ainda leva um tempo para que os progenitores hematopoiéticos sejam diferenciados em reticulócitos, para que então os reticulócitos serem liberados na circulação sanguínea (FUCHS, 1998).

A dose deve ser diminuída quando o nível de hematócrito alcançar 36%. O ajuste de dose deve-se esperar um período de 2 a 4 semanas para que as células progenitoras eritróides amadureçam e sejam liberadas para a circulação e que seja finalmente produzida a elevação dos níveis de hematócrito.

A maioria das vezes observa-se uma elevação na contagem de reticulócitos em cerca de 10 dias, enquanto ocorre aumento do hematócrito e dos níveis de hemoglobina dentro de 2-6 semanas (KATZUNG, 1996; FUCHS, 1998).

### 3.3 MONITORAÇÃO

É importante que haja a monitoração da resposta à Epo-rHu, o hematócrito e hemoglobina a cada 1 a 2 semanas após o início do tratamento e após um aumento ou decréscimo de dose, até que valores-alvo estáveis de Hematócrito/ Hemoglobina (Ht/Hb) sejam atingidos. Quando valores-alvo de Ht/Hb forem atingidos, Ht/Hb deverão ser monitorizados a cada 2 a 4 semanas (BIO-MANGUINHOS/FIO-CRUZ, 2006).

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento apresenta baixas reservas de ferro, quando requerem tratamento com ferro oral/parenteral concomitante, tendo em vista uma melhor resposta ao tratamento da anemia pois o aumento da produção de hemácias necessita de ferro (KATZUNG, 1992).

É necessário também manter o alvo de hemoglobina, devido o organismo ser incapaz de produzir uma eritropoese efetiva. A pressão sanguínea, hematócrito, função renal e balanço eletrolítico devem ser rigorosamente monitorados para que um aumento na sensação de bem-estar não encubra a necessidade de início de diálise (ROMÃO, 1999).

Observou-se uma melhora consistentemente do hematócrito e da hemoglobina em geral, substituindo a necessidade de tratamento da anemia com transfusão, mas não a transfusão de emergência em qualquer que seja o caso (KATZUNG, 1992).

Quando o paciente não responder ao tratamento, deve ser analisado o nível de reserva de ferro ou analisar outra possível etiologia para a anemia.

A resposta inadequada à Epo-rHu, diz respeito o não alcance do hematócrito alvo utilizando a Epo-rHu por tempo mínimo de 4 a 6 semanas levando em conta que o paciente esteja com reserva orgânica adequada de ferro (resistência primária), ou a impossibilidade de se manter o hematócrito-alvo alcançado (resistência tardia). As causas mais frequentes de resistência são: deficiência de ferro (causa mais comum), tratamento diálico inadequado, infecções, perdas crônicas de sangue e hipertireoidismo (ROMAO, 1999).

Existem outras causas menos frequentes como: intoxicação por alumínio, deficiência de folato e vitamina B12, hemoglobinopatias, mieloma múltiplo e desnutrição.

### 3.4 REAÇÕES ADVERSAS

O tratamento com a Epo-rHu apresenta reações adversas moderadas, tais como: bradicardia, hipertensão arterial, que pode estar relacionada com a rapidez da expansão da massa eritrocitária e com o impacto do aumento do volume e viscosidade do sangue, podendo ser controlado com aumento das doses dos fármacos anti-hipertensivos; sudorese (regressão espontânea entre 10-12h após a aplicação); reações alérgicas e artralgia não significativas, relacionadas com o uso da albumina humana utilizada na preparação da Epo-rHu; aumento do apetite; cólicas abdominais (regressão espontânea entre 10-12h após a aplicação); eventos trombolíticos devido o aumento da viscosidade do sangue, principalmente no local da fistula; diarreia; náuseas; policitemia; hipercalemia; tremor; cefaléia e convulsões; fadiga; febre (regressão espontânea entre 10-12h após a aplicação); calafrio (após a injeção); sintoma tipo gripal transitório, comuns no uso intravenoso; entre outros (GOODMAN, 2006; FUCHS, 1998).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal crônica é uma patologia extremamente frequente em uma população, constituindo um importante problema de saúde pública. A anemia é uma das consequências dessa patologia. Este tema vem sendo abordado por vários estudiosos, devido à associação entre a anemia e mortalidade.

O objetivo deste estudo baseou-se na importância da eritropoietina sintetizada ou Epo-rHu na melhora da anemia de pacientes renais crônicos, que abordado no decorrer da pesquisa, teve seu alcance.

É importante que os profissionais da área da saúde e até mesmo a população estejam atentos a orientações e medidas preventivas para um diagnóstico precoce. Por isso, são importantes os exames de rotina, para detectar algum tipo de alteração que possa estar sendo ocultada ou se desenvolvendo discretamente, sem que o médico note alguma mudança no funcionamento do organismo do paciente. Além de campanhas de divulgação e palestras sobre esta patologia que muitas vezes é silenciosa e fatal.

Quando não tratada pode ocasionar o desenvolvimento de diversas anormalidades fisiológicas, dentre elas estão alterações cardiovasculares, como aumento do débito cardíaco, hipertrofia ventricular, angina e insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cognitiva, disfunção neuromuscular, disfunção sexual, alteração do ciclo menstrual e diminuição da resposta imune.

Com o desenvolvimento da Eritropoetina sintetizada tornou-se disponível uma forma altamente efetiva para o tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica, apresentando um efeito terapêutico relativamente rápido e eficaz.

Desta forma, conclui-se que o desenvolvimento do hormônio sintetizado eritropoietina, foi um passo importante para o tratamento da anemia associada à IRC. Diminuindo o número de hospitalizações com a elevação do hematócrito. Onde se traduz na garantia de uma melhora no quadro anêmico, mesmo nas situações em que a correção seja parcial, proporcionando qualidade de vida aos pacientes, observada através do aumento da capacidade de exercícios, do apetite e sensação de bem-estar dos pacientes, melhora do estado geral e psíquica, considerando que antes da descoberta deste tratamento eram necessariamente obrigatórias as transfusões sanguíneas, pois além de ser um procedimento doloroso e traumático, seu efeito é temporário e podem tornar o paciente dependente de transfusões. Aumentando também o risco de exposição a agentes infecciosos, como o vírus da Hepatite.

## REFERENCIAS

ABENSUR. H. ET AL; Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v. 26, supl. 1, 2004. Disponível: <<http://www.jbn.org.br>>. Acesso: 17 de mar. 2012.

ALMEIDA, AM. Depresor e IRC. Reviso: Depresor e IRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22, n.1- 2000. Disponível: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 17 de mar. 2012.

BARROS, Alvino et al. **Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

BASTOS, M. G. Anemia e Progressão da Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 28, n. 3 – supl. 2, 2006. Disponível: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em : 17 de fev. 2012.

BEVIL, CQUA, Fernando. **Fisiopatologia Clínica**. 5 ed. São Paulo: Atheneu 2000.

BIO-MANGUINHOS/ OSWALDO CRUZ. **Monografia do produto- Eritropoietina humana recombinante**. p. 9-20. Disponível: <<http://www.google.br>>. Acesso em: 24 de fev.2012.

CANZIANI, M. E. E. Complicações da Anemia na Insuficiência Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22, – supl. 5, 2000. Disponível: <<http://www.google.br>>. Acesso em: 24 de fev.2012.

CRUZ, J. Tratamento da anemia do paciente portador de insuficiência renal crônica em hemodiálise crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 24. – supl. 5, 2002. Disponível: <<http://www.google.br>>. Acesso em: 24 de fev.2012.

CUEVAS, Mônica; ROSATI, Pía M.; CANO, Francisco S. Tratamiento de La anemia com eritropoietina Y hierro em enfermedad renal crónica. **Rev. chil. pediatr.Santiago**, vol. 79, n.2, p. 2008. Disponível: <[www.scielo.br](http://www.scielo.br)>. Acesso em: 14 de maio de 2012.

FUCHS, F.D. WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica**- Fundamentos da terapêutica racional. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

GOODMAN, L.S.; BRUNTON, L.L.; LAZO J.S. **Goodman e Gilman** - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia**- Básica e clínica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

LORENZI, F. T. **Manual de Hematologia**- Propedêutica e Clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: MEDS; Editora médica e científica Ltda, 2003.

MINNEMAN, Kenneth P. Wecker, Lynn. Brody – **Farmacologia Humana**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

MIRANDA, Samuel; MACEDO, Rafael N.; JUNIOR, Geraldo B da Silva; DAHER, Elizabeth de F. Síndrome cardiorenal: fisiopatologia e tratamento. *Rev. Assoc. med. bras.*, São Paulo, vol. 55, n. 1. 2009. Disponível: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 31 de jan. 2012.

PAIXAO, A. D. O., SCHOR, Nestor. Efeitos da eritropoetina na hemodinâmica renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 19, 1997. Disponível: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em : 31 de jan. 2012.

RANG, H.P. DALE, M.M. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e Distúrbios hidroeletrólíticos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

RIBEIRO-ALVES, A. M., GORDAN, P. A. Diagnóstico de Anemia em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 29, n. 4 – supl. 4, 2007. Disponível: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em : 31 de jan. 2012.

ROMAO, J. E., CANZIANI, M. E., BARRETTI, P. Anemia na Insuficiência Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 1999. Disponível: <<http://www.google.com.br>>. Acesso em : 04 de mar. 2012.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SUASSUNA, J. H. R. Via de Administração da Eritropoetina. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22 – supl. 5, 2005. Disponível: <<http://www.google.br>>. Acesso em : 4 mar. 2012.

TRIPATHI, KD. **Farmacologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

VALLE L, B.S. Oliveira F, R.M. **Farmacologia Integrada**- Fundamentos farmacológicos da terapêutica. Vol II. São Paulo: Atheneu, 1991.

VERRASTRO, Therezinha. LORENZI, F. L., NETO, S. W. **Hematologia e Hemoterapia**- Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 1996.

ZAGO, A. Z. FALCÃO, R. P. PASQUINI, Ricardo. **Hematologia**- Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2005.

ZATZ, Roberto. **Fisiopatologia Renal**. São Paulo: Atheneu, 2000.