

Artigo / Article

Efeitos da pentoxifilina na anemia resistente à eritropoetina em pacientes sob hemodiálise

Pentoxifylline effects on the resistant anemia to erythropoietin in hemodialysis patients

Sandra A. Antunes¹Maria do Carmo B. Teixeira²Alexandre Gabriel Júnior³

A anemia na insuficiência renal crônica deve-se à redução da produção de eritropoetina, devido à diminuição da massa renal funcionante. A eritropoetina tem sido preconizada para o tratamento da anemia, no entanto, cerca de 5% dos pacientes são resistentes à mesma. A resistência à eritropoetina é definida como a necessidade do uso de uma dose maior que 12.000U/kg por semana, sem atingir o hematócrito alvo de 33% a 36%. As citocinas pró-inflamatórias têm uma associação importante com a anemia resistente ao tratamento com eritropoetina (EPO). A pentoxifilina tem sido usada para inibir a produção dessas citocinas pró-inflamatórias. Este estudo foi realizado com os pacientes sob hemodiálise no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz, do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Maceió-AL. Os pacientes com diagnóstico de resistência à eritropoetina receberam pentoxifilina na dose de 400 mg VO, após hemodiálise por seis meses. Avaliamos o hematócrito e a proteína C reativa (PCR) em dois momentos: ao final de três meses com 12 pacientes e, ao final de seis meses, com sete pacientes. A média de PCR dos 12 pacientes, no primeiro mês, foi de 5,65 mg/l. No terceiro mês, de 2,58 mg/l. Porém, no sexto mês, considerando apenas os sete que terminaram o projeto, foi de 4,55 mg/l. Não foi observada diferença significativa. A média final dos hematócritos(Htc) observada nos pacientes foi de 28,74 %. A média dos Htc na avaliação de seis meses que precederam o início do projeto, foi de 26,22%. Não foi observada diferença estatisticamente significativa, quer nos 12 pacientes acompanhados por três meses ou nos sete que conseguiram concluir o estudo. Não observamos correlação entre os níveis de PCR e os de hematócrito. No entanto, em nossa amostragem, a média de PCR basal não estava elevada e este pode ter sido um fator importante nos resultados díspares em relação aos dados da literatura. Sendo assim, concluímos que, em nossa amostra, não obtivemos benefícios com o uso da pentoxifilina. Porém, certamente se fazem necessários estudos mais amplos e controlados para que se possa chegar a conclusões que norteiem a indicação clínica desta droga como coadjuvante da EPO. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(4):303-308.

Palavras-chave: Anemia; insuficiência renal crônica; hemodiálise; eritropoetina.

Introdução

A principal causa da anemia na insuficiência renal crônica é a deficiência na produção de eritropoetina, como reflexo da diminuição da massa renal funcionante. O rim é o principal sítio de produção de eritropoetina, por isso a anemia é

uma complicação comum na insuficiência renal crônica (IRC) e seu impacto na morbidade e mortalidade é bem conhecido.^{1,2,3} O uso de eritropoetina recombinante humana (EPO) na correção da anemia encontra-se disponível há 15 anos e vem demonstrando a capacidade de reduzir, ainda que parcialmente, a hipertrofia ventricular esquerda e outras com-

¹Médica da Disciplina de Nefrologia, Departamento de Medicina, Fundação Universitária de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal).

²Médica. Professora da Disciplina de Nefrologia, Departamento de Medicina, Fundação Universitária de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal).

³Médico. Professor da Disciplina de Clínica Médica, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Correspondência: Sandra Azevedo Antunes

Rua São Francisco de Assis, 259, aptº 301 – Jatiúca

57035-680 – Maceió-AL – Brasil

Tel.: 55 82 33270729 – E-mail: antunes_s@yahoo.com

plicações cardiovasculares de pacientes em diálise.⁴ Uma minoria (5%) parece ser resistente ao uso da eritropoetina exógena. A causa mais comum de resistência são as infecções, que tornam os pacientes temporariamente resistentes, sendo que outras condições crônicas também podem levar à resistência à eritropoetina. Essas são bem documentadas e incluem deficiência de ferro (real ou funcional), hiperparatireoidismo, mielofibrose, malignidade, deficiência vitamínica, talassemia, anemia falciforme, inflamação crônica, intoxicação alumínica e, muito raramente, anticorpos dirigidos contra eritropoetina.^{5,6,7}

A resistência à eritropoetina pode ser definida por uma hemoglobina menor que 10,7 por seis meses de tratamento, com eritropoetina em dose maior ou igual a 12.000 unidades por semana.⁸ Conforme o European Best Guidelines (EBPG), é a inadequada resposta à eritropoetina por mais que seis meses numa dose maior que 300 U/kg/sem. Ou, ainda, segundo o DOQI, uma resposta continuamente inadequada à eritropoetina na dose maior que 300 U/kg por semana, quando aplicada no subcutâneo, ou maior que 450 U/kg por semana via endovenosa, por pelo menos seis meses.^{9,10}

A literatura médica, mais recente, conseguiu estabelecer o envolvimento da inflamação e das citocinas pró-inflamatórias na resistência à eritropoetina.^{11,12} A eritropoese é inibida por citocinas como TNF- α , IL-1 e interferon- γ . Estas citocinas estão envolvidas nos processos inflamatórios e podem ser diretamente produzidas por macrófagos (TNF- α e IL-1) ou ter sua produção em outra célula induzida por citocinas dos macrófagos. Vários estudos têm evidenciado que marcadores de inflamação estão associados ao decréscimo de resposta à eritropoetina, em particular a proteína C reativa (PCR), que se tem mostrado um preditor de resistência à eritropoetina.^{13,14}

Em dois estudos recentes, observou-se que pacientes renais crônicos, com anemia resistente à eritropoetina e níveis adequados de estoque de ferro, melhoram sua resposta à eritropoetina através do uso de pentoxifilina.^{8,15} A pentoxifilina é um derivado da metilxantina, que atua classicamente como agente redutor da viscosidade sangüínea. O mecanismo de ação desta droga ainda não foi totalmente esclarecido, porém sabe-se que ocorre uma diminuição da viscosidade sangüínea, melhorando o fluxo de sangue através da alteração reológica das células vermelhas do sangue. Sabemos ainda que é capaz de inibir a produção de TNF- α por monócitos e linfócitos T *in vitro*.¹⁶ Esta droga tem sido utilizada em outros estudos, baseada na hipótese de que a mesma é capaz de inibir a produção dessas citocinas pró-inflamatórias.^{8,17,18}

A partir desta informação, várias indicações para esta substância vêm sendo estudadas em diversas áreas da medicina, nas quais a presença do TNF- α e de outras citocinas inflamatórias estariam envolvidas na patogênese dos agravos.

No presente estudo, determinamos a incidência de anemia resistente à eritropoetina, observando posteriormente o efeito do uso da pentoxifilina na concentração de hemo-

globina. Também correlacionamos o nível de hematócrito com o nível sérico de PCR e com a dose utilizada de EPO.

Casuística e Método

Este estudo foi realizado com os pacientes sob hemodiálise (HD) no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz, do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Maceió (INRV-SCMM), no período de junho a novembro de 2005, após aprovação no comitê de ética e pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal).

Foram selecionados os pacientes que estavam em uso de eritropoetina, com a dose intravenosa de 12.000 unidades/semana, nos seis meses antecedentes ao início da pesquisa e que apresentaram hematócrito menor ou igual a 31%.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram déficit nos estoques de ferro (saturação de transferrina <20% e/ou ferritina < 100 μ l), infecção grave, PTH intacto maior ou igual a 1.000 pg/dl, bem como hemoglobinopatias e sangramento ativo durante os seis meses de acompanhamento. Também foram excluídos os pacientes que, após esclarecimentos, manifestaram interesse contrário à participação na pesquisa. Outros, que apresentaram sintomas sugestivos de efeito colateral de pentoxifilina, foram também excluídos ao longo da pesquisa.

Do total de 146 pacientes em hemodiálise, 18 obedeceram aos critérios de inclusão e não-exclusão e foram integrados a esta pesquisa. Os mesmos foram orientados quanto à necessidade da utilização da medicação (pentoxifilina) em dose menor que a permitida para sua função renal (400 mg VO após hemodiálise por seis meses) com o objetivo de obter melhora da anemia persistente. No entanto, foram esclarecidos quanto ao caráter de pesquisa, cujos resultados não podem ser assegurados.

Variáveis a serem estudadas:

- Hematócrito – foi feita a média dos seis meses que antecederam a pesquisa, a fim de se definir o grupo de pacientes selecionados pelos critérios de inclusão. Efetuamos a coleta mensalmente, durante os seis meses de observação (hemograma automatizado em aparelho Pentra 120 ABX);

- Proteína C reativa – realizamos a coleta no início da pesquisa, com três meses e com seis meses de seguimento. A metodologia aplicada para realização deste exame foi de imunoturbidimetria, em aparelho automatizado Cobas Mira Plus - Roche.

Os dados estatísticos foram expressos em média e desvio padrão. As correlações entre os dados foram feitas pela técnica de Pearson.

Resultados

Foi avaliado o perfil laboratorial dos 146 pacientes em hemodiálise crônica no INRV da SCMM, no período de junho a novembro de 2005. Foram evidenciados 35 pacientes

com média de hematócrito menor ou igual a 31%, gerando um índice de resistência à eritropoetina em torno de 24%.

Dos 35 pacientes, 17 foram excluídos antes do início do tratamento com pentoxifilina (Tabela 1). O projeto foi iniciado

Tabela 1. Motivo de exclusão de pacientes na seleção da amostra

Motivo	Nº de Pacientes
Déficit de ferro	5
Recusa	4
Infecção	2
Hemorragia	2
Criança	1
Câncer	1
Óbito	1
Transferência	1
Efeitos colaterais	Ñ
PTHi elevado	0
Total	17

com 18 pacientes, sendo que 11 destes foram excluídos ao longo dos seis meses, e apenas sete concluíram o projeto. Realizamos a análise dos dados em dois momentos: ao final de três meses com 12 pacientes e, ao final de seis meses, com sete pacientes.

Os 12 pacientes que concluíram os três primeiros meses de acompanhamento realizavam hemodiálise por fístula arteriovenosa. Os dados demográficos, laboratoriais, dose de EPO e uso de IECA estão dispostos na Tabela 2.

Dez pacientes apresentaram efeitos colaterais ao uso da droga (náuseas e vômitos), sendo que, em cinco destes, o problema foi motivo de exclusão. Na Tabela 3, encontram-se expostas as causas de exclusão em cada fase do trabalho e, na Tabela 4, a distribuição de efeitos colaterais em todos os pacientes que fizeram uso da pentoxifilina.

A média geral de hematócritos observada nos pacientes foi de 28,74%. Já a média de Htc obtida por esses pacientes, na avaliação de seis meses que precederam o início do projeto, foi de 26,22%. Não foi observada diferença estatística

Tabela 2. Dados demográficos e laboratoriais dos pacientes que concluíram os três primeiros meses do tratamento adjuvante com pentoxifilina

Paciente	Sexo	Peso	Idade	Tipo sang.	Dose EPO u/ kg/sem/EV	Leucócito	Ferritina	Sat. de transf.	Albumina	PTHi	Kt/v	IECA
J.R.	M	74,5	31	B+	162,00	5200,00	530,00	22,90	3,00	132,0	1,40	S
J.L.	M	43,9	37	A+	272,00	5400,00	480,00	21,00	3,70	54,0	1,30	N
A. P.	F	40,8	26	B+	300,00	7400,00	308,00	22,60	4,00	200,0	1,20	N
R. R.	M	46,7	52	O+	255,00	8700,00	112,00	25,80	3,70	76,0	1,40	S
J.S.	M	67,2	23	O+	179,00	7400,00	179,00	22,90	3,00	90,0	1,30	S
E.A.	F	51,1	24	A-	235,00	3400,00	590,00	30,50	4,40	4,80	1,20	N
J.E.	M	77	51	A+	156,00	6700,00	614,00	21,90	4,60	134,0	1,20	S
G.G.	M	67	65	AB+	179,00	8900,00	158,00	28,90	3,40	178,0	1,20	S
D.A.	M	61,7	23	O+	193,00	5900,00	260,00	21,60	4,00	252,0	1,30	S
A.V.	M	74,5	51	O+	162,00	5200,00	224,00	20,00	4,30	258,0	1,20	N
A.G.	M	50	31	A+	240,00	5400,00	878,00	44,90	3,90	420,0	1,50	N
R.J.	F	68	55	O+	176,00	7200,00	320,00	20,00	4,00	125,0	1,80	S
Méd.	-	60,2	39,08	-	209,08	6400,00	387,75	25,25	3,83	160,3	1,33	-
Desv. pad.	-	13,01	14,85	-	48,97	1606,80	231,14	7,03	0,51	111,8	0,18	-

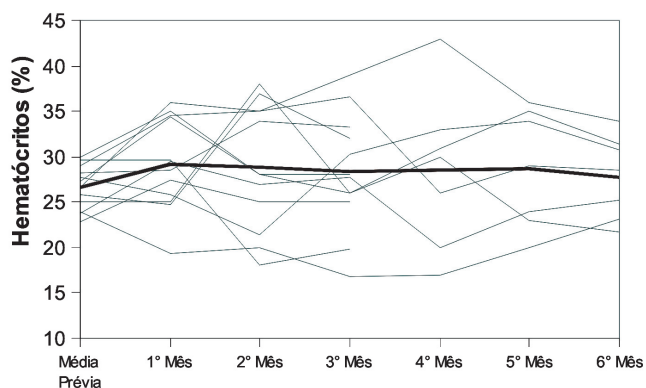
Tabela 3. Motivo de exclusão de pacientes do início até o término do estudo

Motivo/ Mês	Déficit de ferro	Recusa	Infecção	Hemorragia	Criança	Câncer	Óbito	Transferência	Efeitos colaterais	PTHi elevado	Total
1°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2°	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	3
3°	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	3
4°	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
5°	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	3
6°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	3	2	0	0	0	0	5	1	11

Tabela 4. Distribuição de sintomas ao longo do uso de pentoxifilina

Pacientes	1° Mês	2° Mês	3° Mês	4° Mês	5° Mês	6° Mês
1	0	1	2	1	-	-
2	1	1	2	1	-	-
3	1	3	-	-	-	-
4	1	2	-	-	-	-
5	1	0	3	-	-	-
6	0	-	-	-	-	-
7	0	0	0	0	0	0
8	1	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	1	1	1	1	0	0
13	0	0	-	-	-	-
14	1	2	2	1	-	-
15	0	0	-	-	-	-
16	3	-	-	-	-	-
17	3	-	-	-	-	-
18	1	0	0	0	0	0

Sem sintoma - 0; Náuseas eventuais - 1; Náuseas freqüentes - 2; Vômitos - 3



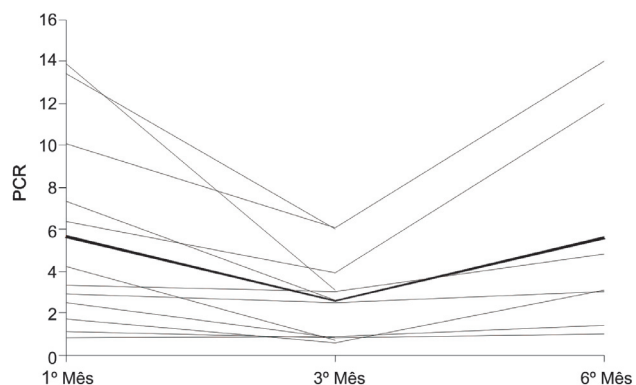
Média dos pacientes: _____

Gráfico 1. Distribuição dos hematócritos dos pacientes em relação à média

camente significativa, quer nos 12 pacientes acompanhados por três meses, quer nos sete que conseguiram concluir o estudo (Gráfico 1).

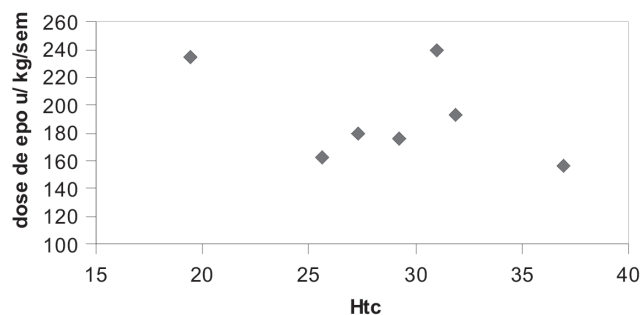
A média de PCR dos 12 pacientes, no primeiro mês, foi de 5,65 mg/l. No terceiro mês, de 2,58mg/l. Porém, no sexto mês, considerando apenas os sete que terminaram o projeto, foi de 4,55 mg/l. Não foi observada diferença significativa (Gráfico 2).

Não houve correlação relevante entre a média de Proteína C Reativa e a média de hematócrito, como também não houve correlação significativa entre as médias de hematócrito e dose de eritropoetina (observem-se os Gráficos 3 e 4), visto que o r de Pearson calculado não se aproximou substancialmente de +1 (correlação direta) ou -1 (correlação inversa).



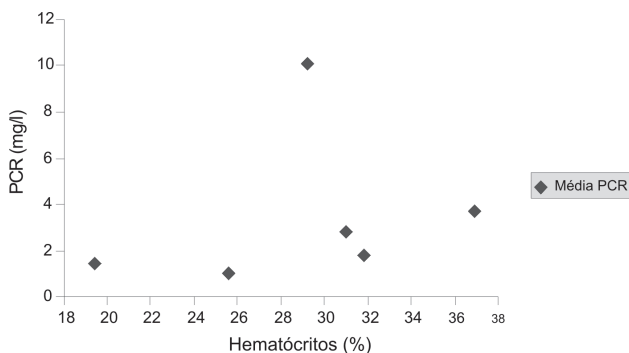
Média dos pacientes: _____

Gráfico 2. Evolução do PCR ao longo dos seis meses



* Coeficiente de Pearson (r): -0,43.

Gráfico 3. Correlação da dose de eritropoetina com nível de hematócrito



* Coeficiente de Pearson (r): 0,25.

Gráfico 4. Correlação do nível de PCR com nível de hematócrito

Discussão e conclusão

Observamos, em nosso estudo, um índice relevante de resistência à eritropoetina, na ordem de 24%, contra 5% descrito na literatura.⁵ Mesmo após a exclusão de pacientes com motivos clínicos claros de resistência, o índice permaneceu elevado (16% – 24 pacientes). Tal nível de incidência pode

ter tido como causa um agravamento de um possível processo inflamatório, oriundo de condições dentárias precárias dos pacientes de baixo nível socioeconômico. Também é possível que os hematócritos tenham sido subestimados devido ao excessivo ganho de peso interdialítico que gerou hemodiluição.

Contudo, o critério utilizado para definição de resistência à EPO parece ser o fator mais importante na discrepância encontrada. Utilizamos o mesmo critério adotado por Cooper, que não leva em consideração o peso do paciente, apenas a dose semanal de 12.000 U de EPO por semana. A nossa dose média de EPO foi de 69,9 U/kg, três vezes por semana. Talvez por este motivo, nossa incidência de resistência à EPO seja elevada em relação ao encontrado nos dados da literatura consultada. Portanto, a dose de EPO oferecida foi menor do que a considerada adequada, principalmente porque todos os pacientes envolvidos fizeram uso de EPO endovenoso.

O maior problema do uso clínico da eritropoetina é o alto custo da medicação. No estado de Alagoas, as doses superiores a 12.000 U/semana dificilmente são liberadas para os pacientes e, quando o são, apresentam distribuição irregular. Por este motivo, optamos por usar a definição de resistência à eritropoetina utilizada no trabalho de Cooper/2004, ou seja, pacientes utilizando EPO por mais de seis meses, com dose de 12.000 U/semana e não a definição dos *guidelines*. Conforme o European Best Guidelines (EBPG), resistência é quando ocorre uma resposta inadequada ao uso da eritropoetina numa dose maior que 300 U/kg/por semana, por mais de seis meses. Ou, ainda, segundo o DOQI, uma resposta continuamente inadequada à eritropoetina em uma dose maior que 300 U/kg por semana, quando aplicada no subcutâneo, ou maior que 450 U/kg por semana via endovenosa por, pelo menos, seis meses.^{9,10} Portanto, doses muito maiores de EPO são utilizadas sem resposta antes que se possa determinar o diagnóstico de anemia resistente à EPO, se tomarmos por base os *guidelines*.

Eshabach constata que cerca de 96% dos pacientes atingem o hematócrito alvo com uma dose de 150 U/kg três vezes por semana, 90% dos pacientes respondem bem a uma dose de 100 U/kg EV, três vezes por semana, comparado com 70%, quando a dose utilizada é de 50 U/kg, e 25% com a dose de 25U/kg/semana.¹ No entanto, ao observamos nossos resultados, não percebemos uma correlação direta entre maior dose de EPO por kg/sem e os níveis de hematócrito.

Muitos autores orientam o uso de uma dose de eritropoetina, de 30% a 70% maior que a dose convencional de 50 a 100 U/kg/sem., em pacientes com inflamação e estoques de ferro normalizados.¹⁹ Portanto, acreditamos que a necessidade de doses mais elevadas que as previstas na definição utilizada por Cooper já poderia ser classificada como resistência. Sendo assim, os trabalhos que utilizam as definições dos *guidelines* poderiam, na verdade, estar subdiagnosticando os casos de resistência. No entanto, como as definições mais aceitas são, sem dúvida, as dos *guidelines*,

temos que admitir que superestimamos o nosso índice de resistência.

A eritropoese é inibida por citocinas como TNF alfa, IL 1 e interferon; portanto, pacientes com níveis elevados destas substâncias, ou seja, pacientes inflamados estariam mais suscetíveis a desenvolver resistência à eritropoetina. Utilizamos a PCR como marcador de inflamação, pois vários estudos têm evidenciado que marcadores inflamatórios, em particular a proteína C reativa (PCR), têm se mostrado bons preditores de resistência à eritropoetina.^{11,12}

A pentoxifilina tem como uma de suas propriedades a capacidade de inibir a produção de TNF alfa e linfócitos T *in vitro*; a partir deste conhecimento, esta propriedade tem sido explorada, em caráter experimental, em diversas especialidades, inclusive na nefrologia como possível coadjuvante da EPO em pacientes com anemia resistente, que apresentem marcadores positivos de inflamação.

A média inicial de PCR dos pacientes selecionados não foi elevada e, portanto, talvez o fator determinante de resistência em nossa amostra não fosse a inflamação. Utilizamos critérios de exclusão bastantes rigorosos, o que afastou as demais causas conhecidas de resistência. É possível que nossos pacientes precisassem somente aumentar a dose de EPO, por uma questão apenas individual na resposta a esta droga, sem necessariamente ter um fator de resistência associado.

Ao observamos a evolução dos valores de PCR, ao longo dos seis meses, houve uma redução significativa após três meses do uso contínuo da pentoxifilina, com retorno aos limites basais após os seis meses. Não consideramos que esta redução tenha se dado pelo efeito antiinflamatório da pentoxifilina, mas apenas nos parece que tenha havido variabilidade dentro do limite normal da PCR.

Além de não observarmos a redução sustentada da PCR, também não tivemos aumento significativo da média de HTC ao longo dos seis meses, tampouco melhora nos primeiros três meses. Poderíamos também cogitar que a dose de pentoxifilina utilizada tenha sido insuficiente, visto que usamos doses mais baixas que as utilizadas em outros trabalhos. Entretanto, o número de efeitos colaterais, inclusive com necessidade de exclusão de alguns pacientes, mostra-nos que aumentar a dose poderia inviabilizar o trabalho.

O número de pacientes excluídos por efeitos colaterais da droga chamou-nos bastante a atenção. Primeiro, pelo fato de não observamos este relato nos trabalhos de Cooper e Navarro e, segundo, pelo fato de utilizarmos uma dose bem menor que a utilizada nos trabalhos já citados. É possível que, apesar de não haver relatos nos artigos publicados dos autores já citados, tenha havido também exclusões por este motivo, pois o número final pequeno de pacientes foi um ponto em comum entre os estudos.

Não observamos correlação entre os níveis de PCR e os de hematócrito. No entanto, em nossa amostragem, a média de PCR basal não estava elevada, o que pode ter sido um

fator importante nos resultados díspares em relação aos dados da literatura. Todavia, se a PCR realmente é um bom marcador de inflamação e a média do basal de nossos pacientes foi normal, mais uma vez podemos imaginar que outras causas estavam sendo responsáveis pela resistência à EPO deste grupo. Sendo assim, concluímos que não houve benefícios com o uso da pentoxifilina em nossa amostra. Certamente, fazem-se necessários estudos mais amplos e controlados para que se possa chegar a conclusões que norteiem a indicação clínica desta droga como coadjuvante da EPO.

Abstract

Anemia in end stage renal disease occurs due to the reduction in the production of erythropoietin caused by the decrease in functional renal mass. Erythropoietin has been indicated in the treatment of anemia however, about 5% of patients are resistant to this treatment. In erythropoietin resistance, it is necessary to increase the dosage to more than 12000 U/Kg/weekly, but even so the hematocrit target, which should remain between 33 and 36%, is not reached. Pro-inflammatory cytokines are significantly associated to resistance to erythropoietin treatment and so pentoxifylline is used to inhibit the production of these pro-inflammatory cytokines. This study was carried out with hemodialysis patients at the Ribamar Vaz Institute of Nephrology - in the Santa Casa de Misericórdia Hospital of Maceió. Patients with diagnoses of resistance to erythropoietin received 400mg VO pentoxifylline after hemodialysis over a period of six months. The hematocrit and C-reactive protein (CRP) concentrations were analyzed three times: in the first month, at the end of three months (12 patients) and at the end of six months (7 patients). The mean CRP of the 12 patients in the first month was 5.65 and in the third month it was 2.58. However, in the sixth month, with the 7 patients remaining in the protocol, it was 4.55. No significant differences were observed. The final average hematocrit concentration of the patients was 28.74%. The average hematocrit concentration, in the six-month evaluation that preceded the project, was 26.22%. Statistically-relevant differences were not observed in the 12 patients followed up for 3 months or in the 7 that concluded the study. No correlations between the levels of CRP and hematocrit concentration were observed. However, in our sampling, the mean basal CRP was not high and this might have been an important factor to explain the difference between our results and other published reports. Thus, we conclude that there are no benefits with the use of pentoxifylline. However, further, more comprehensive studies are necessary in order to investigate the use of this drug as support in erythropoietin resistanc. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(4):303-308.

Key words: Anemia; end stage renal disease; renal dialysis; erythropoietin.

Referências Bibliográficas

1. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int.* 1985;28(1):1-5.
2. 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
3. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev.* 1992;72(2):449-89.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M *et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1737-44.
5. Greenwood RN, Ronco C, Gastaldon F *et al.* Erythropoietin dose variation in different facilities in different countries and its relationship to drug resistance. *Kidney Int Suppl.* 2003; (87):S78-86.
6. Cronin R, Henrich W. Erythropoietin for the anemia of chronic renal failure. Uptodate 12.2, 2004. Available from Internet: www.uptodate.com,16 aug. 2004.
7. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1996;334(7):420-5.
8. Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1877-82.
9. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 5:1-50.
10. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(Suppl 1).
11. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 7:36-40.
12. Allen D, Breen C, Yaqoob M, Macdougall I. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN- γ and IFN- α . *J Investing Med.* 1999;47:204-11.
13. Bárány P, Divino Filho JC, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(4):565-8.
14. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 7:25-8.
15. Navarro JF, Mora C, García J, Rivero A, Macía M, et al. Effects of pentoxifylline on the haematologic status in anaemic patients with advanced renal failure. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33(2): 121-5.
16. Loprinzi LC, Jatoi A. Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia. Uptodate versão 13.1,2004. Available from internet:www.upodate.com,16 aug. 2004.
17. MacDonald MJ, Shahidi NT, Allen DB, Lustig RH, Mitchell TL, Cornwell ST. Pentoxifylline in the treatment of children with new-onset type I diabetes mellitus. *JAMA.* 1994;271(1):27-8.
18. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1998;351(9109):1091-3.
19. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol.* 1997;47(3):141-57

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 04/10/2007
Aceito após modificações: 01/02/2008