

Avaliação do RDW como indicador da deficiência de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise

Evaluation of RDW as an indicator of the iron deficiency in patients with chronic renal failure under hemodialysis

Michele da Silva¹

Neusa Maria da Rosa Couto²

Resumo

A primeira evidência da deficiência de ferro no hemograma é o aumento do RDW (*Red cell distribution width*), mesmo antes das reduções na hemoglobina e VCM (Volume Corpuscular Médio). Na anemia de doença crônica, a concentração de ferro sérico pode ser normal, mas não ocorrer liberação deste metal para suprir as necessidades dos eritrócitos e, portanto, não é mantida a hemoglobinizacão normal. Esta pesquisa avaliou o RDW e a ferritina de 46 pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) hemodialisados, com o objetivo de determinar os valores médios do RDW, comparar o RDW dos pacientes com deficiência de ferro e avaliar o RDW como teste para detectar precocemente a deficiência de ferro através da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo. A Correlação de Pearson não mostrou relação entre os parâmetros ferritina e RDW. O parâmetro RDW apresentou baixa sensibilidade e especificidade, 73,6% e 40,7% respectivamente. Os valores preditivos positivo e negativo foram de 46,6% e 68,7% respectivamente. Conclui-se que o RDW é uma ferramenta de rastreamento ineficiente para a detecção precoce da deficiência de ferro nos pacientes com IRC submetidos à hemodiálise, possivelmente devido à reposição de ferro e eritropoetina.

Palavras-chave

Anemia; Insuficiência renal crônica; Deficiência de ferro

INTRODUÇÃO

Atualmente, os equipamentos hematológicos fornecem diversos parâmetros que auxiliam no diagnóstico laboratorial de várias condições clínicas, merecendo destaque, entre eles, o RDW (*Red cell distribution width*). O RDW é um parâmetro da variabilidade de tamanho dos eritrócitos, traduzindo o grau de anisocitose numa amostra sanguínea. O mesmo proporciona informações complementares ao Volume Corpuscular Médio (VCM), que representa a média do tamanho dos eritrócitos. A valorização conjunta do VCM e do RDW tem-se mostrado útil no diagnóstico etiológico das anemias e também como indicador da resposta ao tratamento com ferro (Fe).^(1,2)

O RDW é obtido a partir do histograma de distribuição das hemácias de acordo com o volume das células. Assim, a base de cálculo do RDW é a análise da curva de distribuição de hemácias de acordo com o seu volume. A

área da curva está relacionada com a quantidade de células na população. A largura da curva está relacionada com a variação (desvio padrão-DP) do parâmetro analisado na população celular. Quanto mais estreita for a curva, mais homogênea é a população eritrocitária.^(3,4)

A anemia é um dos problemas mais comuns em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) submetidos à hemodiálise, manifestando-se de forma precoce no decorrer da doença renal crônica (DRC) e se intensificando à medida que ocorre diminuição da função renal. Embora o déficit de eritropoetina (EPO) seja a principal causa, distúrbios no metabolismo do ferro também são frequentes.^(5,6)

A anemia na IRC envolve alterações hematológicas, decorrente da eritropoese ineficaz, que ocorre devido à deficiência de indutores ou presença de inibidores da eritropoese. A detecção precisa e rápida da deficiência absoluta ou funcional de ferro é importante na prática clínica.

¹Aluna do Curso de Biomedicina. Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Cachoeira do Sul, RS, Brasil.

²Professora de Hematologia. Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Cachoeira do Sul, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Cachoeira do Sul, RS, Brasil.

Artigo recebido em 03/03/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

ca, visto que o déficit de ferro é a consequência de uma resposta reduzida à terapia com eritropoetina.⁽⁷⁻⁹⁾

Existem situações onde a ferritina encontra-se normal, mas não ocorre liberação desta para suprir as necessidades do eritrócito e, portanto, não é mantida a taxa suficiente para permitir a hemoglobinizacão normal.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Nos contadores hematológicos, a primeira evidência de deficiência de ferro é o aumento do RDW. O RDW altera-se de forma precoce, antes mesmo da variação de outros parâmetros, como o VCM e a diminuição da hemoglobina (Hb). A presença de anisocitose caracteriza uma população eritrocitária heterogênea, ocasionada por distúrbios na fase de hemoglobinizacão, que pode ser decorrente da deficiência funcional de ferro.^(11,13)

O presente trabalho tem por objetivo determinar os valores médios do RDW em hemogramas de pacientes com IRC, comparar o RDW dos pacientes hemodialisados com ferritina sérica normal e com ferritina baixa e avaliar o RDW como teste para detectar precocemente a deficiência de ferro através da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo transversal retrospectivo⁽¹⁴⁾ baseado no levantamento de dados das fichas cadastrais de 46 pacientes com IRC submetidos à hemodiálise, que colheram sangue para hemograma e dosagem de ferritina no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC) da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), no município de Cachoeira do Sul, em 2009. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e Animais (Protocolo 65863) da ULBRA. As variáveis analisadas foram: gênero, idade, administração de ferro, aplicação de eritropoetina, hemoglobina, RDW e ferritina. Foram excluídos todos os pacientes que realizaram transfusão sanguínea em período inferior a trinta dias antes das colheitas de sangue.

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2010 e utilizando estatística descritiva, gráficos e tabelas para organização, apresentação e caracterização dos mesmos. Para a verificação de associação entre as variáveis, ferritina e RDW foi utilizado a Correlação de Pearson e o testes T de Student. Os dados foram inseridos em um programa de análise estatística Stata versão 11 e analisados com base em um intervalo de confiança de 95%, $p < 0,05$.

Na presente pesquisa, o valor de referência utilizado para ferritina foi baseado na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN),⁽¹⁵⁾ que considera deficiência de ferro quando a ferritina apresenta-se inferior a 100 ng/mL, e os valores de RDW maiores que 14,0% foram considerados aumentados conforme Cook.⁽¹⁶⁾

Os valores preditivos positivos e negativos, sensibilidade e especificidade do RDW foram calculados com base no diagnóstico de deficiência de ferro pela dosagem de ferritina sérica inferior a 100 ng/mL, utilizando fórmulas estatísticas.

RESULTADOS

A amostragem desse estudo foi constituída por 46 pacientes hemodialisados, sendo 18 (39,13%) do sexo feminino e 28 (60,86%) do sexo masculino, que realizaram hemogramas no LEAC.

As Tabelas 1 e 2 demonstram as características da amostra para o grupo de pacientes hemodialisados separados por gênero.

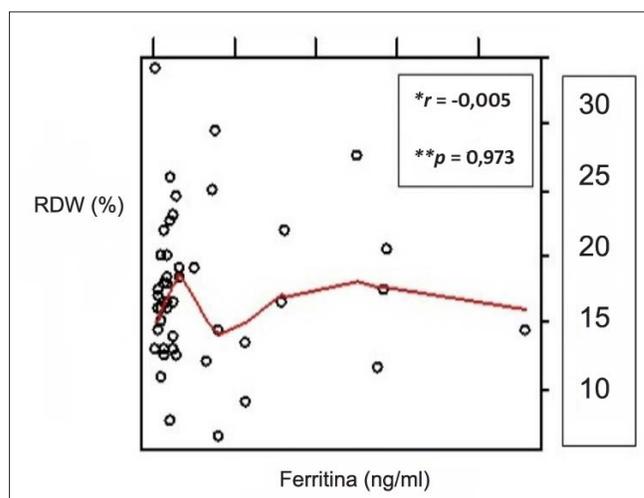
Tabela 1 - Características da amostra estratificada para o gênero feminino

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio-Padrão
Idade (Anos)	24	69	47,33	50	±13,35
Hb (g/dL)	6,0	10,1	8,53	8,45	±1,04
RDW (%)	12,5	17,8	14,6	14,4	±1,39
Ferritina (ng/ mL)	30	828	207,72	124,5	±210,18

Tabela 2 - Características da amostra estratificada para o gênero masculino

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio-Padrão
Idade (Anos)	24	74	53,9	55,5	±12,95
Hb (g/dL)	7,7	14,1	9,76	9,5	±1,47
RDW (%)	12,3	16,5	14,41	14,25	±0,91
Ferritina (ng/ mL)	30	2304	428,7	126,5	±592,5

A Figura 1 demonstra que não existe uma correlação negativa entre os parâmetros ferritina e RDW, confirmada pelos valores de p , que não demonstraram significância estatística.



* Correlação de Pearson

** Teste T nível de significância 5%

Como demonstrado na Tabela 3, apenas 14 pacientes tiveram aumento de RDW quando a ferritina apresentou-se diminuída.

Baseado no comportamento dos parâmetros acima foram determinados a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do RDW em relação à ferritina inferior a 100 ng/mL, conforme Tabela 4.

A Tabela 5 mostra o percentual de RDW aumentado de todos os pacientes anêmicos independente do sexo.

Tabela 3 - Comportamento dos parâmetros de RDW e ferritina sérica no grupo de hemodialisados

RDW	Ferritina	Pacientes
Aumentou	Diminuiu	14 (Positivos verdadeiros)
Aumentou	Normal ou Aumentado	16 (Falso-positivos)
Normal	Normal	11 (Negativos verdadeiros)
Normal	Diminuiu	5 (Falso-negativos)

Tabela 4 - Valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do RDW em relação à ferritina

	Resultados
Sensibilidade	73,6%
Especificidade	40,7%
VPP	46,6%
VPN	68,7%

VPP - Valor Preditivo Positivo; VPN - Valor Preditivo Negativo

Tabela 5 - Percentual de RDW aumentado dos pacientes anêmicos

	N	%
Anêmicos (N= 45)		
RDW > 14%	29	64,4%
Ferritina <100 ng/ mL	19	42,2%
RDW > 14% (N= 29)		
* Avaliação I	22	75,8%
** Avaliação II	07	24,1%
Ferritina <100 ng/ mL	14	48,2%

* Pacientes que repõem ferro e eritropoetina;

** Pacientes que repõem ferro e eritropoetina com ferritina <100 ng/mL

DISCUSSÃO

Anemia é um problema frequente nos pacientes com IRC submetidos à hemodiálise. A deficiência de eritropoetina é a causa mais comum da anemia nestes pacientes, mas outros fatores também contribuem, como a deficiência de ferro.⁽¹⁷⁾

O presente estudo demonstra, conforme Tabelas 1 e 2, que a média de Hb para ambos os sexos ficou abaixo dos valores preconizados pela SBN,⁽¹⁵⁾ que sugere valores ≥ 11 g/dL para mulheres e ≥ 12 g/dL para homens. Os níveis de hemoglobina nesse estudo variaram, para o sexo feminino, de 6,0 a 10,1 g/dL, e, para o sexo masculino, de 7,7 a

14,1 g/dL. Dos 46 pacientes, apenas um homem apresentou a concentração de hemoglobina superior aos valores de referência para o sexo masculino, mas, segundo Alves & Gordan,⁽¹⁸⁾ apesar dos níveis de hemoglobina ainda se apresentarem dentro dos limites da normalidade, a deficiência de ferro já pode estar instalada.

A ferritina é uma proteína de fase aguda, logo, elevações dos níveis de ferritina ocorrem como resposta não específica a processos inflamatórios, condição frequente nos pacientes hemodialisados, limitando seu uso como marcador de deficiência de ferro na IRC. Desse modo, alguns autores têm proposto que somente níveis de ferritina sérica menores que 200 ou 300 $\mu\text{g/L}$ (20 $\mu\text{g/dL}$ ou 30 $\mu\text{g/dL}$) indiquem deficiência de ferro.⁽¹⁹⁻²²⁾ Para a presente pesquisa, o valor de referência utilizado para ferritina foi baseado na SBN,⁽¹⁵⁾ que considera deficiência de ferro quando a ferritina apresenta-se inferior a 100 ng/mL, e os valores de RDW maiores que 14,0% foram considerados aumentados conforme Cook.⁽¹⁶⁾

A deficiência de ferro é o principal fator responsável pela resposta inadequada ao tratamento com EPO na correção da anemia. Assim, a suplementação de ferro é necessária na maioria dos pacientes para otimizar a ação da eritropoetina.⁽¹⁷⁾

Na IRC, o nível sérico de ferritina correlaciona-se com o ferro medular,⁽²⁰⁾ mas um estudo retrospectivo correlacionando a concentração de ferro de depósito e a dosagem da ferritina sérica evidenciou que cerca de 50% dos pacientes com ausência de ferro medular apresentaram ferritinemia dentro da normalidade, e 1/3 dos pacientes com deficiência de ferro apresentaram valores de ferritina maiores que 100 ng/mL.⁽²³⁾ A baixa sensibilidade da dosagem de ferritina <100 ng/mL para diagnosticar deficiência de ferro situa-se entre 35% e 48% e, quando avaliada junto com a capacidade de saturação da transferrina, aumenta a sensibilidade.⁽¹⁸⁾

Este estudo busca por um parâmetro que mostre precocemente a deficiência de ferro. O RDW não se mostrou como um parâmetro eficiente na avaliação da deficiência de ferro, pois na Figura 1 pode-se observar que o RDW não demonstrou correlação negativa com a ferritina sérica; ao contrário do que era esperado, aumento do RDW quando o nível de ferritina estivesse menor que o valor de referência preconizado pela SBN,⁽¹⁵⁾ sendo esse resultado confirmado pelos valores de p , que não demonstraram significância estatística.

A sensibilidade foi usada para caracterizar a incidência de resultados verdadeiramente positivos, ou seja, a deficiência de ferritina inferior a 100 ng/mL e o RDW aumentado, acima de 14,0%, em relação a todos os resultados de RDW, que deveriam estar aumentados. Nesse estudo, o parâmetro RDW apresentou sensibilidade de 73,6%, sendo considerado de baixa sensibilidade na detecção da

deficiência de ferro em pacientes com IRC submetidos à hemodiálise. Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ em sua pesquisa com quarenta pacientes hemodializados, utilizando ferritina de 3 ng/dL (30 µg/L) para caracterizar a deficiência de ferro, demonstraram que, na relação dos resultados verdadeiramente positivos, ou seja, RDW >15% prevendo de forma correta a deficiência de ferro, a sensibilidade do RDW foi de 89%. Já no trabalho de Liu et al.,⁽²⁵⁾ a diminuição da armazenagem de ferro foi definida como ferritina sérica menor que 30 µg/dL, e valores de RDW maiores que 15% foram considerados aumentados, com 139 pacientes hemodializados, e a sensibilidade do RDW para detectar a deficiência de ferro foi de apenas 36,7%.

A especificidade é utilizada para caracterizar a incidência de resultados verdadeiramente negativos, aqueles que apresentaram ferritina em níveis maiores ou iguais a 100 ng/mL e RDW normal, em relação a todos aqueles resultados considerados falso-positivos, ou seja, que deveriam ter apresentado RDW normal e ferritina dentro dos níveis preconizados pela SBN.⁽¹⁵⁾ No presente estudo, a especificidade do RDW foi de somente 40,7%, demonstrando a baixa capacidade do parâmetro RDW em detectar indivíduos sem deficiência de ferro. Liu et al.,⁽²⁵⁾ em seu trabalho, obtiveram especificidade de 62,4% na elevação do RDW em relação à deficiência de ferro. Em estudo semelhante realizado por Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ a razão dos verdadeiros negativos com todos os pacientes do estudo sem diminuição dos níveis de ferritina sérica demonstrou que a especificidade da elevação do RDW em prever a deficiência de ferro é de 45%. Os resultados do estudo de Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ confirmam o RDW como uma ferramenta de rastreamento sensível, porém não específica para a detecção de deficiência de ferro em pacientes submetidos à hemodiálise. Esta pesquisa mostra que o RDW não é um parâmetro sensível na detecção da deficiência de ferro nos pacientes com IRC hemodializados e tem baixa capacidade de detectar indivíduos sem deficiência de ferro.

A relação dos valores verdadeiramente positivos, RDW elevado prevendo de forma correta a diminuição da ferritina, foi de 46,6%; já no estudo de Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ os valores verdadeiramente positivos foram de 32%, demonstrando que o número de testes falso-positivos também foi elevado. A pesquisa desenvolvida por Liu et al.⁽²⁵⁾ demonstrou valor preditivo positivo do RDW de 9,6%, em relação à detecção da deficiência de ferro. Em comparação aos resultados verdadeiramente negativos, a capacidade do RDW em detectar indivíduos com deficiência de ferro foi de 68,7%, no presente estudo. Contudo, na pesquisa de Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ os valores verdadeiramente negativos do RDW foram de 93%.

Apesar dos trabalhos citados demonstrarem valores preditivos positivos baixos, isso sugere que outros fatores

que não a deficiência de ferro podem também aumentar o RDW.

Este estudo ainda demonstrou, conforme a Tabela 5, que 29 (64,4%) dos pacientes anêmicos apresentaram RDW aumentado e apenas 19 (42,2%) apresentavam ferritina abaixo de 100 ng/mL. Isto pode ser explicado devido ao fato de 75% dos pacientes fazerem reposição de ferro e eritropoetina, o que estimula a produção de eritrócitos com maior hemoglobinação e, consequentemente, com variação no tamanho. A EPO estimula a eritropoese em pacientes anêmicos, tanto os que se submetem à hemodiálise quanto os que não o fazem regularmente. Logo, a primeira evidência de resposta à EPO é o incremento na contagem de reticulócitos, seguido de um aumento na contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito.⁽²⁶⁾ Segundo Grotto,⁽³⁾ no tratamento com reposição de ferro, há circulação de hemácias de diferentes tamanhos, que são formadas em diversas condições de suprimento de ferro, o que explica a presença de anisocitose.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo demonstram o RDW como sendo uma ferramenta de rastreamento ineficiente para a detecção de deficiência de ferro nos pacientes com IRC submetidos à hemodiálise.

Conclui-se que outros fatores além da deficiência de ferro podem aumentar o RDW. Neste estudo, a avaliação do RDW foi realizada durante a terapia com ferro e eritropoetina, o que estimula a produção de eritrócitos com maior hemoglobinação e, consequentemente, variação no tamanho. Assim, para uma análise mais fidedigna do parâmetro RDW seria necessário sua avaliação antes do início da reposição de ferro e eritropoetina.

Abstract

At hemogram, the first evidence of iron deficiency is the increase of the RDW (Red cell distribution width), even before the reductions in hemoglobin and MCV (Mean Corpuscular Volume). In anemia of chronic disease the serum iron quantity may be appropriate, however, it does not occurs enough release from this metal to supply the needs of the erythrocyte and it does not maintain normal hemoglobinization. This research studied the RDW and ferritin of 46 patients with chronic renal failure (CRF) on hemodialysis, with the purpose to determine the mean values of RDW, compare the RDW of patients with iron deficiency and verify the capacity of RDW to early detect iron deficiency through sensitivity, specificity, and positive negative predictive values. The Pearson Correlation did not showed relation between RDW and ferritin parameters. The RDW parameter presented low sensitivity and specificity, 73,6% and 40,7%, respectively. The positive and negative predictive values were 46,6% and 68,7%, respectively. It was concluded that the RDW is an inefficient screening tool for the detection of iron deficiency in patients with CRF undergoing hemodialysis due to replacement of iron and erythropoietin.

Keywords

Anemia; Chronic renal failure; Iron deficiency

REFERÊNCIAS

1. Romero Artaza J, Carbia CD, Ceballo MF, Díaz NB. Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(1):17-22. [Article in Spanish]
2. Brollo C, Tavares RG. Avaliação comparativa dos parâmetros hematológicos RDW-CV e RDW-SD. *NewsLab* 2010;103:164-8.
3. Grotto HZW. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(3):178-82.
4. Rosenfeld R. Fundamentos do hemograma: do laboratório a clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 205 p.
5. Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica a renal crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(Supl.2):84-8.
6. Di Bernardo JJ, Urtiaga LR, Arrúa EE, Buchovsky G, Svibel GR. La anemia en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis. Universidad Nacional Del Nordeste, Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2003.
7. Brasil. Portaria SAS/MS nº 226, 2010. - Anemia em pacientes com Insuficiência Renal Crônica- Alfaepoetina. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_anemia_irc_alfaepoetina_livro_2010.pdf> Acesso em: 10 ago. 2012.
8. Panke CR, Sturmer FCR. Prevalência da anemia em pacientes hemodialisados no município de Carazinho-RS. 2008. 21 p. Monografia apresentada como pré-requisito para conclusão do grau em Bacharel em Biomedicina, Universidade Luterana do Brasil, Carazinho, 2008.
9. Salomão VCN, Oliveira MRA. Avaliação do receptor solúvel de transferrina como marcador preditivo da eritropoese em pacientes submetidos à hemodiálise. *NewsLab*, ed. 69, p. 144-150, 2005.
10. Figueiredo MS. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32(2):18-21.
11. Henneberg R, Correa JRA, Kopp RL, Silva PH. Ferrocinética e índices hematológicos no diagnóstico laboratorial da anemia ferropriva - revisão bibliográfica. *NewsLab*, ed. 107, p. 134-144, 2011.
12. Hoffmann LP, Polletti C, Roehrig KS, Aziz MM, Kuntz AK, Dall' Cortivo G, Souza NMA, Santos MCS. Avaliação dos Índices Hematimétricos emitidos pelos contadores hematológicos Pentra 120 Range e Sysmex XT-2000i. *RBAC*. 2007;39(1):25-8.
13. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev. Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(2):22-8.
14. Pereira MG. Epidemiologia: teoria e prática. São Paulo: Guanabara Koogan, 1995.
15. Abensur H, Alves MAR. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na Insuficiência Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2000;22(Supl. 5):1-3.
16. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):319-32.
17. Deferrari R, Souza RM, Cristina Karohl C, Barros EJG, Thomé FS. Suplementação de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: um ensaio clínico. *Revista HCPA*. 2000;20(3):202-12.
18. Alves MAR, Gordan PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2007;29(4):4-6.
19. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatment. *Nephron*. 1991;57(2):175-82.
20. Castro MCM. Revisão/Atualização em Diálise: Reposição do ferro em pacientes em tratamento pela eritropoetina humana recombinante. *J Bras Nefrol*. 1996;18(4):424-6.
21. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wünsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis*. 1995 Aug;26(2): 292-9.
22. Targn DC, Chen TW, Huang TP. Iron metabolism indices for early prediction of the response and resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 1995;15(3): 230-7.
23. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de Doença Crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2002;24;(2):127-36.
24. Morgan DL, Peck SD. The use of red cell distribution width in the detection of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Pathol*. 1988 Apr;89(4):513-5.
25. Liu CC, Haiu KT, Tsai HJ, Lam KK. Red cell distribution width in the detection of iron deficiency in maintenance hemodialysis patients. *Changeng Yi Xue Za Zhi*. 1990 Dec;13(4):268-73.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / Bio-Manguinhos / Fiocruz.-Eritropoetina Humana Recombinante. Manguinhos, Rio de Janeiro.

Correspondência

Neusa Maria da Rosa Couto
Rua Martinho Lutero, 300 – Bairro Universitário
96501-595 – Cachoeira do Sul, RS