

EFEITO DA ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE (r-HuEPO) EM PACIENTES COM NEOPLASIA E ANEMIA SECUNDÁRIA À QUIMIOTERAPIA

Effects of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in patients with cancer and anemia secondary to chemotherapy

ARTUR KATZ¹ MARIA CUSTÓDIA DOS SANTOS² IRENE NOLETO DOS SANTOS³
MÁRIO ALBERTO DANTAS COSTA⁴ CARLOS AUGUSTO V. DE ANDRADE⁵ MIGUEL
FROIMTCHUCK⁶ SEBASTIÃO CABRAL⁷ FERNANDO MEDINA⁸ ANDRÉ AUGUSTO J. G. DE
MORAIS⁹ MARCO ANTONIO BITENCOURT¹⁰

Dezessete pacientes oncológicos em tratamento com quimioterapia mielotóxica foram avaliados em um estudo aberto, multicêntrico, quanto à eficácia do uso da eritropoetina humana recombinada (r-HuEPO) no tratamento de anemia (hemoglobina $\leq 10,5\text{g/dl}$).

Foram incluídos pacientes com qualquer tipo de câncer, exceto leucemias agudas e neoplasias derivadas da linhagem mielóide, com expectativa de vida superior a 6 meses. Os pacientes receberam r-HuEPO na dose de 150UI/kg/dose, 3 vezes/semana, por 16 semanas consecutivas. A idade média foi de 52 anos. Quinze pacientes (88%) apresentavam hemoglobina (Hgb) inicial inferior a 10,0g/dl, por isto 10 pacientes (58%) receberam transfusões de sangue durante as 4 primeiras semanas, sendo 9 pacientes na semana inicial. Após a 5ª semana, 5 pacientes (29%) necessitaram de transfusões.

Não foram registrados efeitos adversos atribuíveis à r-HuEPO. Este resultado ressalta a importância do início precoce da r-HuEPO na prevenção da anemia grave associada à quimioterapia, pois ocorreu um intervalo de 4 semanas entre o início do tratamento e a resposta.

A r-HuEPO é uma nova opção terapêutica no paciente oncológico, sendo capaz de reduzir as transfusões de sangue.

Unitermos: Eritropoetina, tratamento quimioterápico, câncer.
Keywords: Erythropoietin, drug therapy, cancer.

Introdução

Dentre as diversas alterações fisiopatológicas às quais um paciente oncológico está sujeito, sejam elas devidas à neoplasia propriamente dita ou decorrentes do tratamento antineoplásico empregado, a anemia destaca-se como um processo extremamente freqüente, e, usualmente, suficientemente intenso a ponto de requerer uma intervenção terapêutica específica. Dentre as causas mais freqüentes de anemia do paciente oncológico estão a perda de sangue relacionada ao tumor, infiltração tumoral da medula óssea, caquexia/desnutrição, metabolismo anormal do ferro, hiperesplenismo, anemia hemolítica auto-imune, anemia megaloblástica, quimioterapia e radioterapia. Excluindo-se as causas diretamente relacionadas à perda sangüínea, a anemia do paciente oncológico é multifatorial e geralmente classificada como uma anemia de doença crônica, usualmente relacionada a uma resposta fisiológica inadequada, incapaz de aumentar a produção de eritropoetina aos níveis necessários para corrigir o grau de anemia existente. A quimioterapia exa-

- 1 - Vice-Presidente para Organização e Administração da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Médico Oncologista do Hospital Israelita Albert Einstein.
- 2 - Médica Titular do Depto de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo.
- 3 - Médica Estagiária do Depto de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo.
- 4 - Chefe da Seção de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer - Instituto Nacional do Câncer.
- 5 - Staff da Seção de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer - INCA.
- 6 - Staff da Seção de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer - INCA.
- 7 - Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia. Chefe do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
- 8 - Médico Responsável pela Disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina da Unicamp.
- 9 - Médico Assistente do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas - Unicamp.
- 10 - Médico do Serviço de Hematologia e Oncologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: Dr. Artur Katz - Av. Europa, 722
- CEP 01449-000 - São Paulo - SP.

Tabela 1

Período	Hemoglobina	Hematócrito
	(média/desvio padrão)	
Pré-estudo	9,57 / 0,54	29,85 / 2,60
Semana 1	9,35 / 0,83	28,38 / 2,64
Semana 4	9,74 / 1,79	29,58 / 4,98
Semana 8	10,09 / 1,86	30,13 / 6,06
Semana 12	10,91 / 1,	33,23 / 4,24
Semana 16	10,52 / 1,92	31,86 / 5,56

cerba esta anemia, a qual tende a tornar-se mais intensa com a repetição dos ciclos de tratamento. Este fato foi particularmente bem documentado em pacientes submetidos a esquemas quimioterápicos contendo cisplatina. Nestas circunstâncias, anemia moderada ou grave pode ocorrer entre 10% a 40% dos pacientes (11, 15). A incidência pode ser ainda mais elevada entre indivíduos que recebem doses mais altas de cisplatina (100mg/m² por ciclo) (16).

A ocorrência de anemia grave pode contribuir significativamente para o aumento da morbidade decorrente da neoplasia e de seu tratamento. Além disso pode retardar ou até mesmo impedir a continuidade de um tratamento quimioterápico planejado, enquanto que a correção da anemia permite a retomada da quimioterapia.

Tradicionalmente, a transfusão de hemácias é a forma utilizada para a correção da anemia do paciente oncológico. De maneira geral, quase 20% dos pacientes portadores de tumores sólidos submetidos à quimioterapia vêm a receber transfusões sangüíneas durante seu tratamento (20), enquanto que entre pacientes portadores de leucemias este índice é ainda mais elevado. Por outro lado, muitos destes pacientes já apresentam-se anêmicos antes mesmo do início do tratamento antineoplásico (20).

Ocorre, todavia, que o uso de transfusões de sangue, ainda que considerando-se a utilização das melhores e mais modernas técnicas de tipagem, triagem e seleção, bem como a

utilização de filtros e irradiação, está associado a uma série de riscos, aqui sumarizados na tabela 2. Dentre estes riscos, merece destaque o possível papel imunossupressor associado a transfusões de sangue e ao aumento do risco de recidiva tumoral entre pacientes que receberam transfusões alogênicas, conforme recentemente sugerido por Heiss e cols. (14).

Outro risco relevante e muito discutido nos dias de hoje está ligado à transmissão de infecções virais (Aids, HTLV-1, hepatites A, B e C e citomegalovírus) através de hemoterapia. O recente desenvolvimento da possibilidade de detectar anticorpos para hepatite C permitiu que a incidência desta infecção entre indivíduos que recebem transfusões de sangue tenha sido reduzida de 1:100 para 1:300 a 1:900 (3). O risco de transmissão de Aids em nosso meio foi assunto de recente trabalho publicado por Hamerschlag e cols. (13). O risco de Aids transfusional nos Estados Unidos (varia 1 caso para cada 38.000 a 1 caso para cada 225.000 transfusões realizadas) é 15 vezes menor do que o risco no Brasil. Em nosso meio podemos estimar o risco entre 1 para 2.533 a 1 para 15.000 transfusões efetuadas. Este cenário deve-se à doação de sangue por parte de indivíduos já contaminados, mas que ainda não desenvolveram anticorpos anti-HIV em níveis detectáveis. A positividade deste tipo de teste pode ocorrer semanas ou até mesmo meses após ter acontecido a infecção viral. Este fenômeno, conhecido como janela imunológica, permite que um indivíduo já infectado pelo HIV passe despercebido aos testes de detecção do vírus e seja utilizado como doador de sangue.

Baseados nos fatos aqui expostos, torna-se claro que indivíduos portadores de neoplasias malignas frequentemente necessitam de tratamento de anemia e que o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, seguras e eficientes, são certamente desejáveis. Neste contexto, diversos trabalhos realizados em pacientes portadores de insuficiência renal demonstraram ser possível corrigir a anemia destes indivíduos, de maneira eficiente e segura, com o uso de eritropoetina humana recombinante. A partir dos conhecimentos adquiridos com o tratamento de pacientes renais crônicos, diversos autores relataram resultados promissores com a utilização desta estratégia no tratamento da anemia do paciente oncológico (4). Relatamos a seguir a experiência deste estudo multicêntrico.

Materiais e métodos

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do uso de eritropoetina humana recombinante (r-HuEPO) através de parâmetros hematológicos e da necessidade da realização de transfusões de sangue em pacientes oncológicos portadores de anemia secundária a câncer e quimioterapia mielotóxica cíclica, incluindo ou não regimes quimioterápicos contendo cisplatina.

Tabela 2

Sobrecarga de volume
Hemossiderose
Reações alérgicas
Imunomodulação
Doença enxerto versus hospedeiro
Transmissão de doenças infecciosas (incluindo HIV, HTLV I, HTLV VII, hepatite C e etc.).

Trata-se de um estudo aberto, multicêntrico, reunindo 17 pacientes oncológicos, em tratamento com quimioterapia sistêmica mielotóxica.

Crêterios de inclusão

- Pacientes com anemia (hemoglobina igual ou inferior a 10,5 g/dl), com qualquer tipo de c4ncer, exceto leucemias agudas e neoplasias derivadas da linhagem mielóide, sendo tratados com drogas citotóxicas de forma cíclica e agressiva (mielotóxica).

- Idade acima de 18 anos e expectativa de vida igual ou superior a 6 meses.

- Estado geral : escala 1, 2 ou 3 na escala de Miller.

- Pacientes de ambos os sexos, porém pacientes do sexo feminino devem estar na fase pós-menopausa ou utilizar-se de medidas anticoncepcionais adequadas.

- Pacientes clinicamente estáveis no mês que antecede sua entrada no estudo.

- Exames laboratoriais: neutrófilos do sangue superiores a 500/mm³, plaquetas superiores a 75.000/mm³, creatinina sérica inferior a 2mg/dl, sangue oculto nas fezes negativo, teste de Coombs negativo.

Após serem considerados elegíveis, os pacientes forneceram consentimento pós-informado por escrito.

Crêterios de exclusão

- Diagnóstico de leucemia aguda ou neoplasia derivada da linhagem mielóide.

- Disfunção clínica significativa pulmonar, cardíaca, endócrina, neurológica, gastrointestinal ou geniturinária, não relacionada a neoplasia de base.

- Metástases cerebrais.

- História de convulsões.

- Hipertensão arterial não controlada (pressão diastólica superior a 100mmHG).

- Presença de anemia relacionada a outras causas, tais quais sangramento digestivo ou geniturinário ou hemólise significativa.

- Terapia com andrógenos nos dois meses que antecederam o início do estudo.

- Enfermidade aguda nos últimos sete dias que antecederam a inclusão do paciente no estudo.

- Administração de qualquer droga experimental nos últimos 30 dias.

- Cirurgia citoredutora ou radioterapia nos últimos 30 dias.

O tratamento consistiu na aplicação subcutânea de eritropoetina humana recombinante, (Eprex, Cilag Farmacêutica), na dose de 150UI/KG/dose, administrada 3 vezes por semana, por 16 semanas consecutivas.

Caso fosse alcançada hemoglobina igual ou superior 12g/dl, a dose semanal de eritropoetina deveria ser reduzida de forma a manter a hemoglobina neste nível. Transfusões foram permitidas se necessárias, a critério dos investigadores. Avaliações clínicas e laboratoriais periódicas, incluindo detalhes relacionados a tolerância à medicação em estudo (incidência e gravidade de reações adversas), bem como relacionadas à história transfusional.

Avaliação clínica pré-tratamento

1) História clínica, incluindo a história transfusional dos últimos seis meses que antecederam a inclusão do paciente no estudo.

2) Exame físico.

3) Avaliação laboratorial.

- Hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas e reticulócitos.

- Glicose, sódio, potássio, cloro, cálcio, creatinina, proteínas totais, bilirrubinas, transaminases, ferro sérico, ferritina, siderofilina (dosagens sanguíneas).

- Tempo de protombina.

- Urina tipo 1.

- Pesquisa de sangue oculto nas fezes.

- Teste de Coombs direto.

Características dos pacientes

17 pacientes

Sexo masculino: 2, sexo feminino: 15

Idade: média de 52 anos (32-78 anos)

Diagnóstico:

Linfoma não-Hodgkin : 5

Doença de Hodgkin : 2

Osteossarcoma : 1

Mieloma múltiplo : 1

Adenocarcinoma de mama : 5

Adenocarcinoma de ovário : 3

Centros que participaram do estudo :

- * Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo

- * Hospital A. C. Camargo, São Paulo

- * Hospital das Clínicas da Unicamp, Campinas

- * Hospital Belo Horizonte, Belo Horizonte

- * Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba

- * Instituto Nacional do Câncer (Inca), Rio de Janeiro

Resultados

De acordo com os critérios de inclusão deste protocolo, todos os pacientes apresentavam anemia ao iniciar o tratamento com r-HuEPO, definida para fins do estudo como sen-

Hematócrito

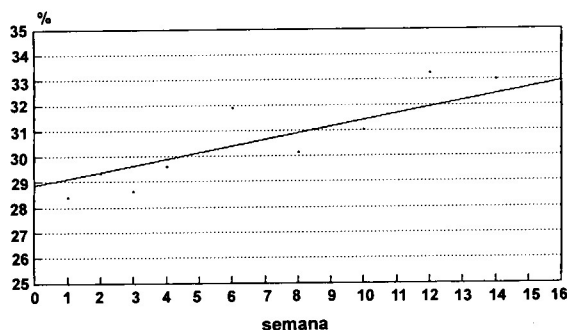


Gráfico 1 - Evolução dos valores do hematócrito (%) no decorrer das 16 semanas de tratamento (n = 17).

Hemoglobina

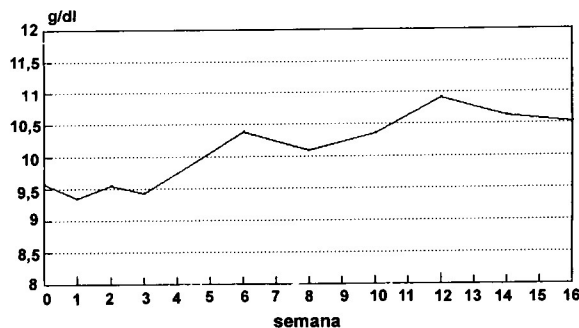


Gráfico 2 - Evolução dos valores da hemoglobina no decorrer das 16 semanas de tratamento (n = 17).

do hemoglobina igual ou inferior a 10,5g/dl. De fato, 15 de nossos pacientes (88%) apresentavam hemoglobina inicial inferior a 10,0g/dl (variação: 8,5-10,5, média de 9,57 com desvio padrão de 0,54).

Devido a esta significativa anemia presente no momento do início do tratamento, dez pacientes (58%) foram submetidos a transfusões de sangue no decorrer das quatro primeiras semanas do estudo, tendo sido realizadas na semana inicial em nove destes pacientes.

A partir da quinta semana do tratamento, apenas cinco pacientes (29%) necessitaram de suporte hemoterápico; quatro destes pacientes receberam transfusão de duas unidades de paps de hemácias em ocasião e o paciente restante recebeu transfusões na sétima e décima-segunda semana de tratamento.

A tabela 1 ilustra os níveis de hemoglobina e hematócrito registrados no período pré-tratamento e nas semanas 1, 4, 8, 12 e 16.

As figuras 1 e 2 trazem uma representação gráfica da evolução dos níveis de hemoglobina (figura 1) e hematócrito (figura 2) ao longo do período estudado.

A tolerância ao tratamento foi considerada excelente, não tendo sido registrados efeitos adversos que pudessem ser atribuídos à droga em estudo.

Discussão

Anemia relacionada à produção insuficiente de hemácias constitui-se num problema muito comum entre pacientes portadores de neoplasias avançadas e outras doenças crônicas.

Anemia é extremamente comum em pacientes com câncer e sua etiologia é multifatorial. Excluindo-se os casos em que ocorre perda sangüínea relacionada ao tumor, a anemia do paciente oncológico é semelhante àquela que ocorre associada a doenças crônicas, insuficiência renal, Aids, infecções, artrite reumatóide, nas quais ocorre produção inapropriadamente baixa de eritropoetina, levando-se em consideração o nível de anemia. Miller e cols, estudando 74 pa-

cientes oncológicos, verificaram que comparados a pacientes portadores de anemia ferropriva, considerando-se um nível semelhante de anemia, os pacientes oncológicos apresentavam uma resposta inadequada em termos de produção de eritropoetina. Esta anemia, presente mesmo entre pacientes fora de tratamento quimioterápico, tendia a ser mais intensa entre os pacientes em quimioterapia, a despeito de empregarem-se ou não cisplatina (18).

Esta produção inadequada de eritropoetina está ligada a diferentes fatores etiológicos. Talvez em parte possa estar ligada a um efeito paraneoplásico resultante da ação de citocinas, tais como interleucina-1, fator de necrose tumoral e gama-interferon, os quais sabidamente, em modelos experimentais in vitro, inibem a produção de eritropoetina em resposta à hipóxia (8). O mesmo fenômeno foi verificado in vivo, em experimentos nos quais cachorros foram tratados com agentes alquilantes e submetidos à hipóxia (10). Assim sendo, mesmo associada a diversos fenômenos, a anemia associada ao câncer ou à quimioterapia está associada a uma deficiência relativa de eritropoetina. Em situações análogas, tais como a insuficiência renal, a artrite reumatóide e a Aids, a eficiência da eritropoetina humana recombinante no tratamento da anemia já está bem documentada (5, 7, 9, 19).

A tolerabilidade do tratamento com r-HuEPO está também bem estudada. O principal efeito colateral visto em pacientes em hemodiálise é uma piora da hipertensão, associada à elevação dos níveis de hematócrito. A ocorrência de hipertensão clinicamente relevante não foi verificada em outros grupos de paciente em que a r-HuEPO foi estudada (9, 12, 19). Este efeito colateral tampouco ficou evidente em estudos envolvendo pacientes oncológicos. Em estudos randomizados, recentemente publicados, a ocorrência de efeitos colaterais clinicamente relevantes não foi observada (1, 2, 6). Especificamente, dores ósseas, febre e mialgias, as quais são freqüentemente associadas ao emprego de outros fatores de crescimento de medula óssea, são virtualmente inexistentes

entre os pacientes tratados com eritropoetina recombinante.

Em dois grandes trabalhos multicêntricos, randomizados, a r-HuEPO foi comparada a placebo em 289 pacientes. O esquema de administração de eritropoetina utilizado no estudo foi igual ao utilizado em nosso estudo, exceto pelo fato de que os pacientes foram tratados por 12 semanas ao invés de 16 semanas. Verificou-se que entre os pacientes alocados para receberem r-HuEPO, houve, entre o segundo e o terceiro mês de tratamento, uma redução estatisticamente significativa no número de pacientes que necessitaram receber transfusões (45,5% entre os pacientes do grupo placebo, 27,8% entre os pacientes tratados). Entre os pacientes tratados com cisplatina, 48% dos pacientes do grupo tratado com r-HuEPO apresentaram elevação dos níveis de hematócrito iguais ou superiores a 6%, enquanto que tal nível de elevação ocorreu apenas em 6,6% dos pacientes do grupo-controle. Para pacientes tratados com esquemas quimioterápicos não contendo cisplatina, 58% dos pacientes do grupo tratado com r-HuEPO versus 13% do grupo placebo apresentaram elevação do hematócrito desta magnitude. A análise de qualidade de vida demonstrou igualmente uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo tratado com eritropoetina. A conclusão destes estudos, demonstrando que o emprego da r-HuEPO em pacientes oncológicos permite a redução da necessidade de transfusões de sangue e promove melhora da qualidade de vida, serviu de base para a aprovação, pelo FDA, da eritropoetina para uso nas anemias associadas a tratamentos quimioterápicos (1, 2, 6).

Markman avaliou o emprego da eritropoetina humana recombinante na prevenção da anemia associada ao uso de carboplatina (17). O estudo foi desenhado de maneira a determinar se a r-HuEPO poderia ser utilizada profilaticamente em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de anemia. Não se trata de um estudo randomizado; 16 pacientes tratados com carboplatina e etoposídeo foram comparados a um grupo histórico de 40 pacientes submetidos ao mesmo esquema quimioterápico e cujas características clínicas em nada diferiam do grupo tratado com r-HuEPO. Um nível de hemoglobina inferior a 9 g/dl ocorreu em 60% dos controles históricos e em 13% dos pacientes tratados com r-HuEPO ($p < 0.005$). Anemia grave definida no estudo como sendo a

ocorrência de hemoglobina inferior a 8g/dl ocorreu em 23% dos pacientes do grupo histórico e em 6% dos pacientes tratados com r-HuEPO ($p = 0.005$). Este estudo ressalta a importância do início precoce da eritropoetina na prevenção de anemia grave associada à quimioterapia, dado que ocorre um intervalo aproximado de quatro semanas entre o início da terapêutica e a obtenção de resposta. Desta forma, para que se possa evitar ou minimizar a necessidade de transfusões de hemácias, o tratamento deve ser instituído precocemente, não permitindo que o paciente seja prolongadamente exposto aos agentes quimioterápicos por tempo prolongado. Com a utilização desta estratégia, conforme sugerido por Markman, o risco de transfusão pode ser minimizado.

Entre os pacientes que participaram de nosso estudo, a presença de anemia, caracterizada por hemoglobina inferior a 10,5g/dl constituía-se em critério de inclusão. De fato, 15 dos 17 pacientes (88%) tinham hemoglobina inicial inferior a 10g/dl. Oito destes pacientes (47% do total), por apresentarem anemia significativa ao ser incluídos no estudo, receberam transfusão de papas de hemácias antes de completarem quatro semanas de tratamento (transfusão na primeira semana em sete dos oito pacientes). Após a quarta semana de tratamento, apenas cinco pacientes necessitaram receber novas transfusões (29%), enquanto que os demais pacientes (71%), a despeito de serem submetidos a tratamento quimioterápico mielotóxico contínuo durante todo o período de avaliação do estudo, mantiveram-se bem do ponto de vista hematológico, não necessitando receber suporte hemoterápico. O tratamento foi muito bem tolerado e efeitos colaterais relacionados ao uso da eritropoetina humana recombinante não foram observados.

A eficiência e segurança decorrentes do emprego da r-HuEPO em pacientes oncológicos com anemia, conforme verificados em nosso estudo, reproduzem os resultados obtidos por outros investigadores.

Em conclusão, a eritropoetina humana recombinante constitui-se numa nova opção terapêutica a ser agregada ao arsenal terapêutico utilizado em pacientes oncológicos. Seu emprego, sobretudo se considerado precocemente no decorrer do tratamento quimioterápico, é capaz de reduzir significativamente a necessidade de transfusões de sangue, de maneira consistente, previsível e segura.

Summary

Seventeen cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy were evaluated in an open, multicenter study, about the efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in the treatment of anemia (hemoglobin < 10,5 g/dl).

Patients with any kind of cancer were included, except those with acute leukemia and malignancies derived from myeloid cell line, with life expectancy superior to 6 month. The patients received 150 UI/KG three times a week, for the total of 16 weeks. The mean age was 52 years. Fifteen patients (88%) showed initial hemoglobin (hgb) inferior to 10g/dl and for this reason 10 patients (58%) received blood transfusion during the first 4 weeks and among these 9 in the first week. After the fifth week, five patients (29%) needed blood transfusion.

It was not reported adverse reaction related to the use of r-HuEPO.

These results stresses the importance or the early of EPO in the prevention of severe anemia associated with chemotherapy, because the response to the treatment accrued between the first and the fourth week of treatment.

The r-HuEPO is a new therapeutic option to the cancer patients, decreasing the number of blood transfusion.

Referências bibliográficas

- 1 - ABELS, R. I. - *Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer.* Semin Oncol., 3(8):29-35, 1992.
- 2 - ABELS, R. I. et al. - *Recombinant humane erythropoietin (r-HuEPO) for the treatment of the anemia of cancer.* In: Murphy Jr., M. J. (ed.) - Blood cell growth factors: their present and future use in hematology and oncology. Dayton, OH, Alpha Med., 121-41, 1991.
- 3 - ALTER, H. J. et al. - *Detection of antibody to hepatitis C in prospectively followed transfusions recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis.* N Engl J Med., 321:1494-500, 1989.
- 4 - BUNN, H. F. - *Recombinant erythropoietin therapy in cancer patients.* J Clin Oncol., 8:949-51, 1990.
- 5 - CASATI, S. et al. - *Benefit and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis.* Br Med J., 295:1017-20, 1987.
- 6 - CASE, D. C. et al. - *Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination therapy.* J Natl Cancer Inst., (10):801-6, 1993.
- 7 - ESCHBACH, J. W. et al. - *Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin.* N Engl J Med., 321:158-61, 1989.
- 8 - FAQUIN, W. C.; SCHNEIDER, T. J.; GOLBERG, M. A. - *Effect of inflammatory cytokines on hipoxia-induced erythropoietin production.* Blood, 79(8):1987-94, 1992.
- 9 - FISCHL, M. et al. - *Recombinant human erythropoietin for patients with Aids treated with zidovudine.* N Engl J Med., 322:1488-93, 1990.
- 10 - FISHER, J. W.; ROH, B. L. - *Influence of alkylating agents on kidney erythropoietin production.* Cancer Res., 24:983-8, 1964.
- 11 - GEBBIA, V.; VALENZA, R.; RAUSA, L. - *The in vitro effect of recombinant erythropoietin on cisdiamminodichloroplatinum - induced inhibition of murine erythroid stem cells.* Anticancer Res., 10:1779-82, 1990.
- 12 - GOODNOUGH, L. T. et al. - *Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy.* N Eng J Med., 322(16): 1157-9, 1989.
- 13 - HAMERSCHLAK, N.; PASTERNAK, J.; AMATO NETO, V. - *Risco atual de transmissão de Aids por transfusão.* Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo, 48:183-5, 1993.
- 14 - HEISS, M. M. et al. - *Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery.* J Clin Oncol., 12:1859-67, 1994.
- 15 - HESKETH, P. J. et al. - *Treatment of advanced non-small cell lung cancer with cisplatin, 5-fluorouracil and mitomycin.* C Cancer, 62:1466-70, 1988.
- 16 - KAYE, S. B. et al. - *Randomized study of two doses of cisplatin of with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer.* Lancet, 340:329-33, 1992.
- 17 - MARKMAN, M. et al. - *The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia.* Gynecol Oncol., 49:172-6, 1993.
- 18 - MILLER, C. B. et al. - *Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer.* N Engl J Med., 322:1689-91, 1990.
- 19 - PINCUS, T. et al. - *Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia of rheumatoid arthritis.* Am J Med., 89: 161-8, 1990.
- 20 - SKILLINGS, J. R. et al. - *The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study.* Am J of Clin Oncol., 16:22-5, 1993.