



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



O uso da eritropoetina e sua ação como agente neuroprotetor na disfunção cognitiva comum ao paciente renal crônico: uma revisão integrativa

The use of erythropoietin and its action as a neuroprotective agent in cognitive dysfunction common in chronic kidney patients: an integrative review

DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1586

ARK: 57118/JRG.v7i15.1586

Recebido: 11/11/2024 | Aceito: 21/11/2024 | Publicado *on-line*: 27/11/2024

Selene Marta dos Santos¹

<https://orcid.org/0009-0000-6213-7086>

<http://lattes.cnpq.br/6154274120658621>

Centro Universitário Mario Pontes Jucá (UMJ), AL, Brasil

E-mail: selenemarta81@gmail.com

Maynara Matias de Lima²

<https://orcid.org/0009-0009-5662-2590>

<http://lattes.cnpq.br/2417087314610217>

Centro Universitário Mario Pontes Jucá (UMJ), AL, Brasil

E-mail: matiasmaynara@gmail.com

Gustavo Reis Branco de Souza³

<https://orcid.org/0009-0001-7579-5392>

<http://lattes.cnpq.br/3323420379121363>

Centro Universitário Mario Pontes Jucá (UMJ), AL, Brasil

E-mail: gustavo.souza@umj.edu.br



Resumo

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é uma comorbidade que provoca diversas complicações nos pacientes, muitas vezes exigindo o uso de várias medicações. Entre elas, destaca-se a eritropoietina recombinante humana (rHuEPO), amplamente utilizada para tratar anemia secundária. No entanto, estudos sugerem que a rHuEPO pode ter um papel além da eritropoiese, exercendo funções locais no cérebro, atuando como um fator neurotrófico e neuroprotetor. **Discussão:** A eritropoietina (EPO) é um hormônio glicoproteico produzido principalmente nos rins, cuja função principal é estimular a produção de células eritroides. Em pacientes com DRC, ocorre uma diminuição na síntese de EPO nos rins, o que explica os baixos níveis de hemoglobina (Hb). Além de seu papel na hematopoiese, a EPO tem demonstrado ação neuroprotetora, que inclui a redução da morte neuronal, a diminuição da inflamação, a diferenciação e maturação dos oligodendrócitos, além de preservar a integridade da substância branca do cérebro. Estudos recentes demonstraram os benefícios terapêuticos da rHuEPO em várias doenças neurológicas, incluindo o

*Graduanda em enfermagem pelo Centro Universitário Mário Pontes de Jucá; Técnica de Enfermagem pela Escola de Enfermagem Santa Bárbara; Experiência em técnico de enfermagem em nefrologia há 14 anos; Residente de Maceió (AL, Brasil).

**Graduanda em enfermagem pelo Centro Universitário Mário Pontes de Jucá. Residente de Maceió (AL, Brasil).

***Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas – UFAL; Graduado em Biomedicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió – CESMAC; Docente do Centro Universitário Mário Pontes de Jucá; Residente de Maceió (AL, Brasil).



comprometimento cognitivo, frequente em pacientes com DRC. Testes cognitivos realizados em pacientes renais crônicos com anemia, antes e após o uso de rHuEPO, mostraram uma melhora nas funções cognitivas quando comparados aos que não utilizaram a medicação. Conclusão: Este artigo é relevante para atualizar as bases de dados sobre o papel neuroprotetor da rHuEPO em pacientes com DRC, além de contribuir para futuras pesquisas focadas no desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas que possam proporcionar neuroproteção a esses pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica. Hemodiálise. Disfunção Cognitiva. Eritropoietina. Efeito Neuroprotetor.

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a comorbidity that leads to several complications in patients, often requiring the use of multiple medications. Among these is recombinant human erythropoietin (rHuEPO), commonly used to treat secondary anemia. However, studies suggest that rHuEPO may play a role beyond erythropoiesis, exerting local effects in the brain and acting as a neurotrophic and neuroprotective factor. Discussion: Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone primarily produced in the kidneys, with its main function being the stimulation of erythroid cell production. In CKD patients, there is a reduction in renal EPO synthesis, which explains the low hemoglobin (Hb) levels. In addition to its role in hematopoiesis, EPO has demonstrated neuroprotective actions, including reduced neuronal death, decreased inflammation, oligodendrocyte differentiation and maturation, and enhanced white matter integrity. Several studies have shown the therapeutic benefits of rHuEPO in a wide range of neurological diseases, including recent findings on its effects on cognitive impairment, which is common among CKD patients. Cognitive tests conducted on chronic kidney patients with anemia, both before and after rHuEPO use, revealed improvements in cognitive functions compared to those who did not receive the medication. Conclusion: This article is important for updating databases on the neuroprotective role of rHuEPO in CKD patients and can also aid future research focused on developing new pharmacological strategies that offer neuroprotection to patients with CKD.

Keywords: Chronic Renal Failure. Hemodialysis. Cognitive Dysfunction. Erythropoietin. Neuroprotective Effect.

1. Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada por uma redução permanente da taxa de filtração glomerular (TFG) ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), disfunção renal irreversível, e/ou alterações estruturais ou anatômicas, por um período superior a três meses (Barbieri, et al, 2024; Kirsztajn, et al, 2024; Kovesdy, et al, 2022). Estudos indicam que pessoas com hipertensão arterial, diabetes mellitus ou histórico familiar de DRC possuem maior risco de desenvolver a doença (Junior, et al, 2004).

A DRC é uma condição que causa diversas complicações aos pacientes, como anemia progressiva, osteodistrofia renal e comprometimento cognitivo, entre outras. Para retardar ou minimizar essas complicações, bem como controlá-las quando já instaladas, os pacientes fazem uso de várias medicações. Entre os tratamentos comuns estão a eritropoietina (EPO), o cloridrato de sevelâmer, o calcitriol, entre outros. A EPO é uma glicoproteína e citocina hematopoiética produzida nos rins, cuja função principal é estimular a produção de células eritroides, aumentando a



proliferação, sobrevivência e diferenciação das células progenitoras eritroides (Barbieri, et al, 2024; Jelkmann , et al, 2013; Zhao , et al, 2024).

A eritropoietina humana recombinante (rHuEPO) é amplamente utilizada para tratar anemia secundária em pacientes com DRC. No entanto, estudos sugerem que, além de sua função na eritropoiese, a rHuEPO pode atuar no cérebro, desempenhando um papel neurotrófico e Neuroprotetor (Barbieri, et al, 2024; Jelkmann, et al, 2013). Por isso, o uso da EPO pode oferecer benefícios terapêuticos adicionais em uma variedade de doenças neurológicas, incluindo Alzheimer, demência, Parkinson, esquizofrenia e doenças cerebrovasculares (Barbieri, et al, 2024).

Dado o número limitado de estudos que comprovem a ação neuroprotetora da EPO em pacientes com função renal comprometida, este estudo foi idealizado com o objetivo de responder à seguinte pergunta: o uso da EPO possui uma função neuroprotetora comprovada no comprometimento cognitivo comum em pacientes renais crônicos? Assim, o objetivo deste trabalho é apresentar estudos que comprovem a ação neuroprotetora da eritropoetina na disfunção cognitiva associada à DRC.

2. Metodologia

Esta pesquisa adota uma revisão integrativa, que, conforme Souza (2010) permite a coleta e análise de múltiplos estudos, proporcionando uma compreensão mais ampla e aprofundada do tema. Esse método facilita ao pesquisador a construção de uma revisão com diferentes propósitos, exigindo uma análise rigorosa e ordenada dos dados primários. Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008), a construção de uma revisão integrativa segue seis etapas: Identificação do tema ou questão de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos/amostragem e busca na literatura; determinação das informações a serem extraídas dos estudos selecionados – categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

Para a estruturação da questão de pesquisa, utilizamos a estratégia PICO (Participantes, Intervenção, Contexto do estudo e Resultados). A coleta de dados ocorreu de junho a outubro de 2024, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED) e Periódicos CAPES. A estratégia de busca consistiu no cruzamento de descritores utilizando o operador booleano AND, com o objetivo de encontrar estudos relacionados ao tema. Os descritores utilizados foram: Insuficiência Renal Crônica, Eritropoietina e Fármacos Neuroprotetores.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos científicos em texto integral, disponíveis gratuitamente online, nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), e que tratassem do tema deste estudo. A escolha do período de 10 anos deveu-se à escassez de trabalhos encontrados ao limitar a pesquisa aos últimos 5 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos em outros idiomas, com mais de 10 anos de publicação, sem acesso ao texto completo, pagos, duplicados ou que continham informações irrelevantes para a elucidação da questão norteadora.

Na terceira etapa, a busca foi estratificada em diferentes momentos. Inicialmente, foi feito o cruzamento dos descritores em cada base de dados separadamente, resultando em um total de 10.363 artigos. Após a aplicação dos filtros de inclusão, esse número foi reduzido para 939 artigos. Em seguida, os títulos foram revisados, os artigos duplicados foram excluídos, e os resumos dos restantes foram



lidos. Na sequência, foram analisados os textos completos, resultando na exclusão de artigos não relevantes para a pesquisa. Ao final desse processo, restaram 9 artigos. Após a eliminação dos duplicados entre as bases de dados, 2 artigos foram considerados elegíveis para análise final. Detalhes sobre os critérios de elegibilidade dos artigos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Seleção dos artigos segundo as estratégias de busca, no ano de 2024

Estratégias de buscas	Bases de dados	Artigos encontrados sem filtro	Artigos encontrados com filtro	Leitura dos títulos	Leitura dos resumos	Excluído os duplicados	Leitura na íntegra	Artigos selecionados
Renal Insufficiency, Chronic AND Erythropoietin (Insuficiência Renal Crônica E Eritropoietina)	BVS	1.473	47	0	0	0	0	0
	PUBMED	5.093	122	2	1	1	1	1
	Periódicos CAPES	729	87	1	0	0	0	0
Neuroprotective Effect AND Renal Insufficiency, Chronic (Efeito Neuroprotetor E Insuficiência Renal Crônica)	BVS	21	15	1	1	1	1	1
	PUBMED	318	5	1	1	1	1	1
	Periódicos CAPES	26	6	0	0	0	0	0
Neuroprotective Effect AND Erythropoietin (Efeito Neuroprotetor E Eritropoietina)	BVS	447	402	2	2	2	2	2
	PUBMED	1.070	26	1	1	1	1	1
	Periódicos CAPES	1.172	313	4	3	3	2	2
Renal Insufficiency, Chronic AND Neuroprotective Effect AND Erythropoietin (Insuficiência Renal Crônica E Efeito Neuroprotetor E Eritropoietina)	BVS	3	1	1	1	1	1	1
	PUBMED	7	1	1	1	1	1	1
	Periódicos CAPES	4	1	0	0	0	0	0
TOTAL		10.363	939	14	11	11	10	9

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2024.

3. Resultados e Discussão

Para responder à questão norteadora da pesquisa, foram selecionados os artigos após rigorosa análise conforme os critérios de inclusão e exclusão, seguida pela leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Esses artigos passaram por um processo de triagem detalhado, e seus principais dados foram sintetizados na tabela 2. Nele, são apresentados a revista de publicação, ano, idioma, título, autores, objetivo, método de estudo e principais resultados de cada artigo selecionado.



Tabela 2: síntese dos artigos selecionados nas bases de dados.

<i>Periódicos/ Ano/ Idioma</i>	<i>Título/ autores</i>	<i>Objetivo/ Método de estudos</i>	<i>Resultados</i>
Pharmacological Research 2024 Inglês	Efficacy of erythropoietin as a neuroprotective agent in CKD-associated cognitive dysfunction: A literature systematic review (Eficácia da eritropoietina como agente neuroprotetor na disfunção cognitiva associada à DRC: uma revisão sistemática da literatura) Barbieri M., et al	Analisar os potenciais benefícios do tratamento com rHuEPO na função cognitiva em pacientes com DRC Revisão sistemática	Vários estudos usando EEG quantitativo e mapeamento cerebral demonstraram funções cerebrais melhoradas em pacientes tratados com rHuEPO em comparação aos controles
Neurología 2020 Espanhol	La eritropoyetina humana recombinante reduce la disfunción sensoriomotora y el deterioro cognitivo en ratas con enfermedad renal crónica (A eritropoietina recombinante humana reduz a disfunção sensório-motora e o comprometimento cognitivo em modelos de ratos com doença renal crônica) Reza-Zaldívar E. E., et al	avaliar o efeito do tratamento com rHuEPO nas funções sensório-motoras e cognitivas em um modelo de DRC Pesquisa experimental	A indução de danos renais com adenina causou alterações sensório-motoras progressivas nestes animais. O tratamento simultâneo com rHuEPO corrigiu a anemia e reduziu a uremia e os danos renais; o que pode estar associado à diminuição da disfunção sensório-motora observada em animais com DRC

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2024.

Durante a busca nas bases de dados, diversos estudos foram encontrados confirmando os benefícios terapêuticos da rHuEPO em uma ampla gama de doenças neurológicas, incluindo Alzheimer, demência, doença de Parkinson, esquizofrenia e doenças cerebrovasculares (1,9,12-13). No entanto, ao focar a busca em “Insuficiência Renal Crônica”, poucos estudos abordaram sua eficácia no comprometimento cognitivo frequente em pacientes com DRC. Os resultados dos 2 estudos distintos identificados, que atenderam a critérios rigorosamente definidos, fornecem evidências de que o tratamento com EPO melhora a função cerebral, sugerindo que a rHuEPO pode ser considerada um potente agente neuroprotetor no comprometimento cognitivo associado à DRC.

Em uma revisão integrativa realizada em 2024, foram analisados 24 artigos que avaliaram o estado cognitivo de pacientes com DRC em tratamento dialítico que faziam uso de rHuEPO, com o objetivo de avaliar seus potenciais benefícios. Os achados indicam que o uso de rHuEPO impactou favoravelmente vários testes neurocognitivos, incluindo o Mini Exame do Estado Mental (MMSE), a Escala de Karnofsky e a Escala de Memória de Wechsler, entre outros. Além disso, diversos estudos utilizando eletroencefalografia (EEG) quantitativa e mapeamento cerebral demonstraram melhorias nas funções cerebrais de pacientes tratados com rHuEPO em comparação aos grupos controle.

Considerando a alta heterogeneidade e as diferentes metodologias dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, destaca-se a necessidade de ensaios



clínicos randomizados que adotem medidas de resultados validadas e consistentes, a fim de determinar a eficácia e a segurança da EPO. Essa abordagem é considerada uma prioridade de saúde pública.

Estudos epidemiológicos revelam que mais de 60% dos indivíduos com doença renal crônica (DRC) estão em risco elevado de desenvolver distúrbios cerebrovasculares, que podem agravar a deterioração cognitiva e levar à demência (ARNOLD, 2016). Em uma pesquisa experimental, ratos machos da linhagem Wistar foram induzidos a DRC por meio da administração de adenina na dose de 100 mg/kg/dia durante 28 dias, via orogástrica. Os animais foram divididos em quatro grupos: controle com placebo (solução salina), controle com eritropoietina (EPO), casos com placebo e casos tratados com EPO.

Os resultados demonstraram uma redução significativa na disfunção cognitiva e uma melhora nas capacidades motoras dos ratos que receberam rHuEPO em comparação com os grupos controle e placebo. O estudo sugere que a rHuEPO pode funcionar como um agente neuroprotetor, promovendo angiogênese e neurogênese, o que pode ser benéfico no tratamento de déficits cognitivos associados à DRC. Os autores ressaltam a necessidade de mais estudos para validar esses efeitos em humanos, especialmente na prevenção da progressão da disfunção cognitiva em pacientes com DRC (Reza-Zaldívar, 2020).

Dos dois artigos selecionados, um foi publicado no idioma inglês e o outro no espanhol, ambos em revistas internacionais, e nenhum foi encontrado no idioma português ou em revistas brasileiras. Isso destaca a importância do estudo em questão, pois é o pioneiro no Brasil detalhar o efeito da eritropoietina (EPO) como agente neuroprotetor na disfunção cognitiva associada à doença renal crônica. Além disso, apenas um dos artigos é uma revisão integrativa, a qual ressalta a escassez desse tipo de metodologia nessa área.

Durante a busca, foi observado um número maior de publicações nos anos anteriores aos critérios de inclusão estabelecidos para este trabalho, o que indica que artigos recentes sobre o tema são raros. Essa falta de pesquisa recente valoriza ainda mais o estudo em questão, ressaltando a necessidade de investigação adicional sobre a EPO e sua relação com a função cognitiva em pacientes com DRC. Esses achados enfatizam a importância de ampliar a pesquisa nesta área para entender melhor os efeitos da EPO e contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

4. Considerações Finais

Estudos demonstram que a EPO exerce efeitos neuroprotetores por meio da ativação de seu receptor, indicando que a rHuEPO pode ser utilizada para melhorar a atividade cerebral. Essa eficácia é amplamente documentada na literatura em relação a doenças neurológicas. Alguns artigos têm relatado que a rHuEPO pode ser benéfica para pacientes com doença renal crônica (DRC), não apenas no tratamento da anemia, mas também na melhoria de suas funções cognitivas. Assim, o artigo em questão é relevante, pois analisou as bases de dados sobre a função da rHuEPO em pacientes renais, mostrando a escassez de estudos sobre esta temática. Além disso, ele pode servir como base para futuras pesquisas que busquem desenvolver novas estratégias farmacológicas com potencial neuroprotetor para pacientes com DRC.



Referências

ABU-ALFA, AK. et al. The association of darbepoetin alfa with hemoglobin and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 4, p. 1091-1100, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079908X280653>.

BARBIERI, M. et al. Efficacy of erythropoietin as a neuroprotective agent in CKD-associated cognitive dysfunction: A literature systematic review. **Pharmacological Research**, v. 203, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107146>.

BEUSTERIEN, KM. et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 5, 1996. DOI: 10.1681/ASN.V75763.

CUI, L. et al. Correlation between ultrafiltration rate and hemoglobin level and erythropoietin response in hemodialysis patients. **Renal Failure**, v. 46, n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2296609>.

GEBHARDT, C. et al. Effects of the opioid system on cognition in patients with chronic pain: a review. **SAGE Open Medicine**, v. 5, p. 1-10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>.

GRIMM, G. et al. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. **Kidney International**, v. 38, p. 480-486, 1990. DOI: 10.1038/ki.1990.229.

HERNÁNDEZ, CC. et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on neurodegenerative and ischemic brain diseases: The role of erythropoietin receptor. **Neural Regeneration Research**, v. 12, p. 1381-1389, 2017. DOI: 10.4103/1673-5374.215240.

JELKMANN, W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 40, n. 5, p. 302-309, 2013. DOI: 10.1159/000356193.

JUNIOR, JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, suplemento 1, p. 1-3, 2004. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf.

KIM, JH. et al. Hemodialysis-induced positional changes in lamina cribrosa. **Scientific Reports**, v. 14, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65700-2>.

KIRSZTAJN, GM. et al. Estimativa da taxa de filtração glomerular na prática clínica: posicionamento consensual da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML). **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 43, n. 3, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0193pt>.



KOVESDY, CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. **Kidney International Supplements**, v. 12, p. 7–11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/>.

LEE, SY. et al. Neurocognitive function and quality of life in relation to hematocrit levels in chronic hemodialysis patients. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 57, n. 1, p. 5-10, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00528-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00528-2).

LIABEUF, S. et al. Drugs with a negative impact on cognitive function (Part 1): chronic kidney disease as a risk factor. **Clinical Kidney Journal**, v. 16, n. 12, p. 2365–2377, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad241>.

MARSH, JT. et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. **Kidney International**, v. 39, n. 1, p. 155-163, 1991. DOI: 10.1038/ki.1991.20.

MENDES, KDS; Silveira, RCCP; Galvão, CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?format=pdf>

NEUMANN, D. et al. Cognitive testing in patients with CKD: The problem of missing cases. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, p. 391–398, 2017. DOI: 10.2215/CJN.03670316.

PAVARINI, SCL. et al. On the use of the P300 as a tool for cognitive processing assessment in healthy aging: A review. **Dementia & Neuropsychology**, v. 12, n. 1, 2018. DOI: 10.1590/1980-57642018dn12-010001.

PICKETT, JL. et al. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, n. 6, p. 1122-1130, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70150-2](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70150-2).

PLANTINGA, LC. et al. Relation between level or change of hemoglobin and generic and disease-specific quality of life measures in hemodialysis. **Quality of Life Research**, v. 16, n. 5, p. 755-765, 2007. DOI: 10.1007/s11136-007-9176-6.

REY, F. et al. Erythropoietin as a neuroprotective molecule: An overview of its therapeutic potential in neurodegenerative diseases. **Special Collection on Neurodegenerative Diseases**, v. 11, p. 1-18, 2019. DOI: 10.1177/1759091419871420.

SILVA, CR. et al. Differences in whole blood before and after hemodialysis session of subjects with chronic kidney disease measured by Raman spectroscopy. **Lasers in Medical Science**, v. 39, n. 1, p. 175, 2024. DOI: 10.1007/s10103-024-04125-9.

SINGH, M. et al. Erythropoietin re-wires cognition-associated transcriptional networks. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40332-8>.



SINGH, NP. et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. **Hemodialysis International**, v. 10, n. 3, p. 267-273, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00107.x>.

SOUZA, MT. et al. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein**, São Paulo, SP, v. 8, n. 1, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

VINOTHKUMAR, G. et al. Therapeutic impact of rHuEPO on abnormal platelet APP, BACE 1, presenilin 1, ADAM 10 and A β expressions in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction like Alzheimer's disease: A pilot study. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 104, p. 211-222, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.028>.

WEIR, MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hyporesponsive to erythropoiesis-stimulating agents. **American Journal of Nephrology**, v. 52, p. 450-466, 2021. DOI: [10.1159/000516901](https://doi.org/10.1159/000516901).

ZHAO, Y. et al. Hemoglobin level and erythropoietin response in hemodialysis patients: what can we pay attention to? **Renal Failure**, v. 46, n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2353338>.