



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Nefrologia

### **Terapêutica da anemia na doença renal crónica - estado da arte**

Maria Beatriz Pessoa Pires

**Orientado por:**

Professor Doutor Edgar Avito Fernandes Almeida

**Coorientado por:**

Dr. Luís Pedro Falcão Gonçalves

---

**JUNHO '2023**

## Resumo

A Doença renal crónica (DRC) é uma patologia complexa e debilitante que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Entre as várias complicações associadas à DRC, a anemia é uma condição prevalente e clinicamente significativa com impacto considerável na qualidade de vida e no prognóstico global dos doentes.

A anemia associada à DRC tem uma etiologia multifatorial surgindo de uma complexa interação de vários mecanismos fisiopatológicos. Destacam-se o défice de produção de eritropoetina e as alterações do metabolismo do ferro, levando a uma produção inadequada de eritrócitos e conseqüente redução da capacidade de fornecer oxigénio aos tecidos. Entre as diversas conseqüências, exemplificam-se a fadiga e diminuição da qualidade de vida, o comprometimento da função cognitiva e as complicações cardiovasculares.

O tratamento passou por avanços substanciais nos últimos anos com a introdução de novas abordagens terapêuticas e uma compreensão mais profunda da fisiopatologia subjacente. O objetivo do tratamento consiste não só em melhorar os níveis de hemoglobina, mas também em aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida dos doentes e reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

Atualmente, os agentes estimuladores da eritropoiese e a suplementação com ferro constituem a primeira linha de tratamento nestes doentes estimulando a produção de eritrócitos e otimizando a eritropoiese.

Novas opções terapêuticas, como os estabilizadores do HIF (*hypoxia inducible factor*), demonstraram eficácia no tratamento da anemia através de mecanismos mais fisiológicos, sendo alternativas cada vez mais presentes no tratamento destes doentes.

**Palavras-Chave:** doença renal crónica, anemia, agentes estimuladores da eritropoiese, ferro, *hypoxia inducible factor*.

## Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a complex and debilitating condition that affects millions of individuals around the world. Among the various complications associated with CKD, anemia is a prevalent and clinically significant condition with considerable impact on quality of life and overall prognosis of patients.

CKD-associated anemia has a multifactorial etiology arising from a complex interplay of several pathophysiological mechanisms. Of particular note is the deficit in erythropoietin production and changes in iron metabolism, leading to an inadequate production of erythrocytes and consequent reduction in the ability to supply oxygen to the tissues. Among the various consequences, fatigue and decreased quality of life, impairment of cognitive function and cardiovascular complications are exemplified.

Treatment has undergone substantial advances in recent years with the introduction of new therapeutic approaches and a deeper understanding of the underlying pathophysiology. The aim of treatment is not only to improve hemoglobin levels but also to relieve symptoms, improve the quality of life of patients and reduce the risk of cardiovascular events.

Currently, erythropoiesis-stimulating agents and iron supplementation are the first line of treatment in these patients, stimulating erythrocyte production and optimizing erythropoiesis.

New therapeutic options, such as HIF (hypoxia inducible factor) stabilizers, have demonstrated efficacy in the treatment of anemia through more physiological mechanisms, and are increasingly present alternatives in the treatment of these patients.

**Keywords:** chronic kidney disease, anemia, erythropoiesis-stimulating agents, iron, hypoxia inducible factor.

**O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.**

## Lista de Abreviaturas

AEE: Agentes estimuladores da eritropoiese

ASCEND-D: *Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor Daprodustat–Dialysis*

ASCEND-ND: *Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor Daprodustat-Non-Dialysis*

BFU-E: *Burst-forming unit-erythroid cells*

BMP6: *Bone Morphogenetic Protein 6*

CF: Citrato férrico

CFU-E: *Colony-forming unit-erythroid cells*

CHOIR : *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*

CREATE: *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*

CTTF: Capacidade total de fixação do ferro

DAHANCA: *Danish Head and Neck Cancer Group*

DD: Diálise dependente

DRC: Doença renal crónica

DRCT: Doença renal crónica terminal

Dcytb: *Duodenal cytochrome b reductase 1*

Dmt1: *Divalent metal transporter*

EMA: *European Medical Agency (Agência Europeia do Medicamento)*

ENHANCE: *Erythropoietin in Head and Neck Cancer*

EUA: Estados Unidos da América

EPO: Eritropoetina

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

ERBP: *European Renal Best Practice*

ESMO: *European Society for Medical Oncology* (Sociedade Europeia de Oncologia Médica)

FDA: *Food and Drug Administration*

FGF-23: *Fibroblast Growth Factor 23*

FIND-CKD: *Finerenone In Non-Diabetic Chronic Kidney Disease*

Hb: Hemoglobina

HIF: *Hypoxia inducible factor*

HIF-PHIs: Hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors (estabilizadores do HIF)

HR: *Hazard ratio*

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda

IL: Interleucina

INNO2VATE: *Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis*

JAK-2: *Janus Kinase 2*

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

MACE: *Major adverse Cardiovascular Event* (Evento adverso cardiovascular major)

NDD: Não diálise dependente

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NHANES: *National Health and Nutritional Examination Survey*

NHCT: *Normal Hematocrit Trial*

OMS: organização mundial de saúde

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

PHD: *Prolyl hydroxylase domain*

PHI: *Prolyl hydroxylase inhibitor*

PIVOTAL: *Proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis patients*

PROTECT: *Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD*

PTH: Hormona paratiróide

pVHL: proteína *von Hippel-Lindau*

RENAAL: *The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy*

REVOKE: *Randomized Trial to Evaluate Intravenous and Oral Iron in Chronic Kidney Disease*

rHuEPO: Eritropoetina recombinante humana

RR: Risco relativo

SGLT2: *Sodium-glucose co-transporter-2 (Co-transportador sódio-glicose 2)*

SMAD: *Suppressor of Mothers against Decapentaplegic*

TFG: taxa de filtração glomerular

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa

TREAT: *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*

TSAT: Taxa de saturação de transferrina

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

## Índice

<a href="#"><u>Introdução</u></a> .....	11
<a href="#"><u>Definição e epidemiologia</u></a> .....	13
<a href="#"><u>Fisiopatologia</u></a> .....	16
<a href="#"><u>Tratamento</u></a> .....	24
<a href="#"><u>Agentes estimuladores da eritropoiese</u></a> .....	24
<a href="#"><u>Papel do ferro</u></a> .....	36
<a href="#"><u>Estabilizadores do HIF</u></a> .....	52
<a href="#"><u>Novas terapêuticas</u></a> .....	62
<a href="#"><u>Conclusão</u></a> .....	64
<a href="#"><u>Agradecimentos</u></a> .....	65
<a href="#"><u>Bibliografia</u></a> .....	66

## Índice de figuras

<a href="#"><u>Figura 1.</u></a> Transição perícito-miofibroblasto e silenciamento epigenético da expressão de EPO em miofibroblastos renais.....	19
<a href="#"><u>Figura 2.</u></a> Dependência de eritropoetina e ferro durante a eritropoiese.....	20

## Índice de Tabelas

<a href="#"><u>Tabela 1.</u></a> Comparação dos vários tipos de AEE .....	25
<a href="#"><u>Tabela 2.</u></a> Resumo dos principais ensaios clínicos sobre a correção parcial versus total da anemia com AEE.....	30
<a href="#"><u>Tabela 3.</u></a> Resumo das principais recomendações das <i>guidelines</i> acerca da terapêutica com ferro nos doentes com DRC e anemia.....	31
<a href="#"><u>Tabela 4.</u></a> Resumo das principais recomendações das <i>guidelines</i> acerca da terapêutica com ferro nos doentes com DRC e anemia.....	38
<a href="#"><u>Tabela 5.</u></a> Resumo dos principais ensaios clínicos de suplementação de ferro nos doentes com DRC.....	45
<a href="#"><u>Tabela 6.</u></a> Principais formulações de ferro oral usadas no tratamento.....	48
<a href="#"><u>Tabela 7.</u></a> Principais formulações de ferro intravenoso usadas no tratamento.....	48
<a href="#"><u>Tabela 8.</u></a> Resumo dos principais estudos clínicos com estabilizadores do HIF.....	61

## Introdução

A Doença renal crónica (DRC) está associada a complicações graves que afetam a homeostasia corporal, sendo uma das complicações mais comuns a anemia.

A anemia associada à DRC desenvolve-se geralmente nos estadios pré-diálise, com uma prevalência e gravidade que aumentam com o decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG) (Hira Shaikh et al., n.d.).

A diminuição da entrega e utilização de oxigénio subjacentes à anemia afeta a grande maioria dos órgãos, contribuindo para muitos dos sintomas observados nos doentes com DRC como fadiga, dispneia, redução da tolerância ao exercício e redução da função cognitiva. Para além do importante impacto na qualidade de vida a anemia tem consequências diretas a nível cardiovascular estando associada a uma deterioração da função cardíaca, aumento do risco de eventos cardiovasculares e consequente morbimortalidade cardiovascular elevada (Cases et al., 2009; Van Haalen et al., 2020).

Apesar de a redução progressiva dos níveis de eritropoetina (EPO) ser considerado o mecanismo principal, a etiologia da anemia na DRC é multifatorial. Um défice absoluto e/ou funcional de ferro ou mesmo défices de vitamina B12 e ácido fólico são alguns dos fatores a ter em conta na avaliação dos mecanismos por detrás da anemia nestes doentes de forma a melhor orientar o tratamento (Portolés et al., 2021).

Durante muito tempo a terapêutica da anemia na DRC baseou-se no suporte transfusional. Contudo, isto conferia um maior risco de infeções, de sobrecarga de ferro e alo sensibilização que poderia comprometer um futuro transplante renal. Já os andrógenos orais que prometiam aumentar a produção de EPO tinham uma reduzida eficácia e efeitos adversos importantes (Fishbane, 2021).

A grande mudança no tratamento da anemia na DRC ocorreu em 1989 com a aprovação da eritropoietina recombinante humana (r-HuEPO). A crescente utilização e o desenvolvimento de diferentes tipologias de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) veio reduzir a necessidade de transfusões e as inerentes complicações associadas (Fishbane, 2021).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

Ao longo deste percurso o ferro ganhou um papel crucial no tratamento destes doentes. O metabolismo do ferro foi extensamente estudado na fisiopatologia da anemia da DRC e hoje em dia a sua suplementação é um pilar do seu tratamento.

Mais recentemente, numa tentativa de aumentar a segurança e eficácia dos grupos farmacológicos anteriormente referidos, surgiram os estabilizadores do *hypoxia inducible factor - HIF* (do anglo-saxónico: fator induzido pela hipóxia) - uma nova classe de fármacos que estimulam a produção endógena de EPO no tecido renal e extrarrenal (Fishbane, 2021).

Esta revisão tem como objetivo uma sistematização da informação publicada na literatura médica relativa às atuais opções terapêuticas da anemia da DRC. Foi feita uma pesquisa abrangente utilizando a *Pubmed*. Apresenta-se a informação com uma breve abordagem da epidemiologia e bases fisiopatológicas e culminando com uma análise das diferentes opções terapêuticas disponíveis.

## Definição e Epidemiologia

A anemia, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um valor de hemoglobina (Hb) < 12g/dL em mulheres e <13g/dL nos homens é uma complicação muito comum da DRC principalmente quando a TFG<60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. É rara quando a TFG>80 mL/min mas à medida que a TFG diminui a gravidade e prevalência da anemia aumentam sendo que quase 90% dos doentes com TFG<30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> são anémicos (Nakhoul & Simon, 2016).

Vários estudos demonstraram esta relação inversa entre a prevalência da anemia e a função renal. Um dos maiores, o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), observou 15.971 indivíduos da população geral dos Estados Unidos da América (EUA) entre 1988 e 1994 tendo verificado que a prevalência de anemia aumentou de 1% nos doentes com uma TFG de 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> para 9% a uma taxa de TFG de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e para 33% nos homens e 67% nas mulheres a uma TFG de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (O'Mara, 2008).

Um estudo mais recente utilizou dados do *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) de 1999 a 2018 para determinar a prevalência da anemia e anemia grave (hemoglobina <10 g/dL) em adultos com DRC não diálise dependente (DRC-NDD). Dos 51.163 participantes, 25.3% apresentavam anemia e 1.9% apresentavam anemia grave. Os dados do NHANES mostraram ainda que a anemia é mais prevalente nos doentes de raça negra em comparação com outros grupos raciais e também em doentes com Diabetes Mellitus concomitante (Kovesdy et al., 2022).

No que diz respeito à realidade portuguesa, foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo que analisou 3008 doentes com DRC-NDD seguidos em consulta de nefrologia no Hospital Beatriz Ângelo ao longo de 6 anos (Janeiro 2012-Dezembro 2017). Verificou-se que a prevalência da anemia na amostra em estudo foi de 49.9%. Nesta população, a anemia estava associada a um maior risco de mortalidade, hospitalizações e eventos cardiovasculares para além de ter surgido como um fator de risco independente para a progressão da DRC (poster, Encontro renal 2021).

A anemia além de muito prevalente tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes com DRC.

Van Haalen et al demonstrou que o nível de hemoglobina afeta a qualidade de vida independentemente de outros fatores (como o estadio da DRC). Observaram ainda que níveis baixos de hemoglobina estavam associados a uma menor produtividade laboral (Van Haalen et al., 2020).

Outros estudos têm demonstrado que o tratamento da anemia associada à DRC resulta em melhorias significativas da qualidade de vida nos doentes em diálise e pré-diálise com melhoria da energia e aumento da capacidade física, melhoria na capacidade de realização de atividades do dia-a-dia, da atividade social e da função cognitiva assim como uma diminuição do número e tempo de hospitalizações (Moreno et al., 2000; Revicki et al., n.d.).

Além dos sintomas comumente associados, tais como fadiga, tonturas e dispneia, a anemia também foi relacionada com complicações cardiovasculares graves, incluindo hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e insuficiência cardíaca congestiva, sendo considerada pela *American Heart Association* um fator de risco cardiovascular não tradicional nos doentes com DRC (O'Mara, 2008).

Doentes em todos os estadios de DRC têm risco elevado de doença cardiovascular. A grande maioria das pessoas com doença renal crónica irá morrer devido a causas cardiovasculares, em vez de progredir para doença renal terminal (DRCT) (Menon et al., 2005). No entanto, a presença de anemia parece adicionar outra camada de complexidade à relação entre a DRC e a doença cardiovascular. Entre os doentes com DRC, a anemia confere um mau prognóstico e está associada a uma maior mortalidade em comparação com doentes com valores normais de hemoglobina (Astor et al., 2006).

A hipóxia e diminuição da viscosidade sanguínea causada pela anemia crónica levam a uma diminuição da resistência vascular periférica, vasodilatação arterial e ativação de quimiorreceptores. Consequentemente, ocorre uma diminuição da pós-carga, aumento

do retorno venoso e ativação do sistema nervoso simpático que levam a um aumento do débito cardíaco e aumento do volume de ejeção e trabalho do ventrículo esquerdo. Com o tempo, estas alterações hemodinâmicas levam a uma sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo com dilatação e posterior HVE de forma a normalizar a tensão da parede (Metivier et al., 2000).

Além disso, os doentes com DRC têm uma elevada prevalência de comorbilidades tais como hiperparatiroidismo e um elevado produto cálcio/fósforo, o que pode contribuir para fibrose miocárdica e deposição de cálcio. Neste contexto, os efeitos da anemia na remodelação do miocárdio podem ser agravados, resultando em HVE mais grave e em patologia menos reversível. A HVE, por sua vez, pode predispor a insuficiência cardíaca ou mesmo agravar a doença cardíaca isquémica (Pereira & Sarnak, 2003).

No entanto, a associação entre anemia e mortalidade cardiovascular em doentes com doença renal crónica é baseada principalmente em estudos observacionais e os ensaios clínicos randomizados ainda não demonstraram uma redução no risco de mortalidade com a correção da anemia (Astor et al., 2006; Awan et al., 2021; Toft et al., 2020). Pelo contrário, os ensaios que visavam um aumento dos valores de hemoglobina para alvos próximos do normal demonstraram um aumento da mortalidade e complicações cardiovasculares (Fishbane & Spinowitz, 2018).

A hipótese de que a anemia está relacionada com a progressão da DRC foi proposta a partir de estudos experimentais. Como existe uma relação direta entre a concentração de hemoglobina e a oxigenação dos tecidos a presença de anemia pode levar à hipóxia das células tubulares, contribuindo assim para a progressão da lesão tubulointersticial presente na DRC. Além disso, a diminuição de eritrócitos, descritos como componentes antioxidantes, também pode estar associada ao aumento do stress oxidativo (Rossert & Froissart, 2006).

Uma análise do estudo RENAAL (*The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy*) verificou que a concentração baixa de hemoglobina era um fator de risco significativo e independente para DRCT, mesmo

valores ligeiramente diminuídos estavam relacionados com o risco de progressão da doença (Keane et al., 2003).

Em oposição ao estudo RENAAL, outros estudos não encontraram uma relação significativa entre a progressão da DRC e as concentrações de hemoglobina. Por exemplo, o estudo TREAT que contou com um total de 4038 doentes com DRC, diabetes mellitus tipo 2 e anemia verificou que o tratamento da anemia com darbepoetina alfa não reduziu o risco de DRCT (Pfeffer et al., 2009).

Como resultado da elevada prevalência e das consequências potencialmente graves da anemia na DRC, o reconhecimento precoce e a gestão da anemia são imperativos.

## **Fisiopatologia**

A patogénese da anemia no contexto da DRC é multifatorial, incluindo os seguintes mecanismos que adiante exploramos: 1) Défice de EPO por diminuição das células renais responsáveis pela sua produção; 2) Défice absoluto e/ou relativo de ferro condicionando uma resposta medular adequada por eritropoiese deficiente; 3) Inflamação crónica e diminuição da sobrevivência dos eritrócitos.

### **1. Défice de Eritropoetina**

#### EPO e sistema *hypoxia inducible factor* (HIF)

A EPO é uma glicoproteína constituída por 165 aminoácidos sendo produzida predominantemente pelas células intersticiais (fibroblasto-*like*) peritubulares do rim e em menor proporção (10-15%) nas células perisinusoidais do fígado. O estudo da resposta eritropoiética em ambiente de hipóxia levou à descoberta da EPO, com a clonagem, em 1985 do respetivo gene, localizado no cromossoma 7 (q11-q22) (Fishbane & Spinowitz, 2018; Portolés et al., 2021).

A ação da EPO ocorre após a ligação ao seu receptor presente em maiores quantidades na superfície membranar das células progenitoras eritróides da medula óssea designadas BFU-E (*Burst Forming Unit Erythroid*) e CFU-E (*Colony Forming Unit Erythroid*) (Portolés et al., 2021).

A ligação da EPO ao seu receptor (EPO-R) leva à ativação da via de transdução de sinal JAK-2 (*Janus Kinase 2*) atuando como um estímulo para sobrevivência, proliferação e diferenciação dos precursores dos eritrócitos prevenindo a apoptose mediada pelo FAS. Portanto, na presença de EPO esses progenitores eritróides diferenciam-se em reticulócitos e eritrócitos (Koury & Haase, 2015).

A produção de EPO é controlada através da regulação da transcrição do seu gene sendo o sistema *hypoxia inducible factor* (HIF), cuja atividade depende do nível de oxigenação dos tecidos, um dos intervenientes mais importantes. Este sistema é constituído por 2 subunidades: HIF- $\beta$  que é produzida constitutivamente e HIF- $\alpha$  que tem duas formas principais, HIF-1 $\alpha$  e HIF-2 $\alpha$ , sensíveis aos níveis de oxigénio (Locatelli et al., 2017).

HIF-1 $\alpha$  é expressa em quase todos os tipos de células, parecendo ser a principal molécula de resposta à hipóxia e isquémia tecidual regulando a transcrição de um grande número de genes, incluindo fatores angiogénicos [o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a endotelina-1] e enzimas da via glicolítica. Por outro lado, o HIF-2 $\alpha$ , cuja expressão é mais restrita a tipos específicos de células, incluindo as células fibroblasto-*like* intersticiais peritubulares renais e células endoteliais, parece ser o principal regulador da produção de EPO e assim a principal molécula na resposta à anemia (Locatelli et al., 2017).

Embora HIF- $\beta$  seja continuamente transcrita independentemente dos níveis de oxigénio, a disponibilidade de HIF- $\alpha$  é altamente dependente dos níveis celulares de oxigénio sendo por isso o fator limitante para a formação do dímero funcional (Locatelli et al., 2017).

Assim, em condições de normóxia, o HIF- $\alpha$  é degradado. Para isso, o HIF- $\alpha$  é hidroxilado em dois resíduos de prolina por enzimas designadas *prolyl hydroxylase domain* (PHD) que precisam da presença de oxigênio, ferro e 2-oxoglutarato como cofatores. Estão descritas três formas: PHD1, PHD2, PHD3 sendo a PHD2 a isoforma principal na regulação da atividade do HIF. Após a hidroxilação o HIF- $\alpha$  é reconhecido pelo complexo von Hippel-Lindau (pVHL) ubiquitina E3 ligase e é direcionado para degradação proteossomal (Portolés et al., 2021).

Quando ocorre hipóxia tecidual, há acumulação de HIF- $\alpha$  e a sua translocação para o núcleo formando um heterodímero com a subunidade beta (HIF- $\beta$ ). Este heterodímero liga-se a sequências de DNA designadas elementos de resposta à hipóxia (HRE), regulando a expressão de vários genes sensíveis à hipóxia, diminuindo ou aumentando a sua expressão. Entre esses genes está o gene da EPO, que é ativado, levando a um aumento na produção de EPO (Portolés et al., 2021).

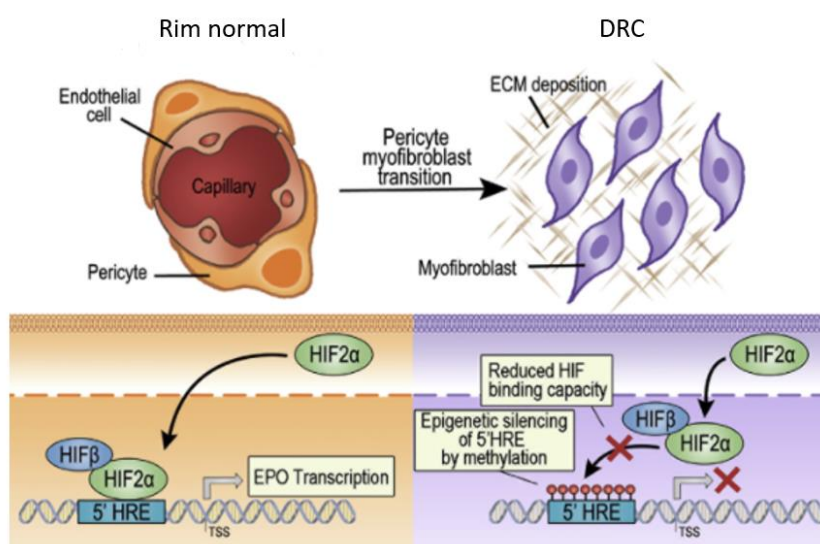
O HIF parece ter também um papel na regulação do metabolismo do ferro. A HIF-2 $\alpha$  parece ser a isoforma dominante na regulação dos genes do metabolismo de ferro, com a HIF-1 $\alpha$  desempenhando um papel menor. O HIF aumenta a transferrina, o receptor da transferrina 1 e a ceruloplasmina, permitindo assim o transporte plasmático aumentado de ferro para os tecidos. Aumenta ainda a ferroquelatase (que intervém na síntese do heme) assim como a absorção intestinal de ferro ao aumentar a transcrição dos genes que codificam o Dmt1 (divalent metal transporter 1), Dcytb (duodenal cytochrome b reductase 1) e ferroportina. Por fim, o HIF suprime ainda a produção hepática de hepcidina (Koury & Haase, 2015; Muchnik & Kaplan, 2011).

### Produção de EPO na DRC

Embora a diminuição da hemoglobina observada na DRC seja causada por uma complexa interação de fatores, a reduzida produção de EPO é considerada a principal causa da anemia nestes doentes estando os seus níveis diminuídos para o grau de anemia apresentado (Atkinson & Warady, 2018; Portolés et al., 2021).

Este défice de EPO pode ser causado por diminuição das células produtoras de EPO ou por alterações no “sensing” do oxigénio.

Os perícitos renais estão incorporados na membrana basal microvascular e em contato próximo com células endoteliais para suportar a microvasculatura e regular o fluxo sanguíneo tendo sido considerados células renais produtoras de EPO através da transcrição genética HIF-2 $\alpha$  dependente. Num rim normal, quando ocorre hipóxia, os perícitos produzem EPO pela ligação do complexo HIF-2 $\alpha$  /HIF- $\beta$  ao HRE 5' do gene EPO, o que leva à transcrição do gene EPO. Na DRC, os perícitos diferenciam-se em miofibroblastos, com deposição massiva de matriz extracelular e fibrose (**Figura 1**). O HRE 5' do gene EPO nos miofibroblastos sofre silenciamento epigenético por metilação do DNA, reduzindo a capacidade de ligação do complexo HIF e, portanto, a transcrição da EPO (Shih et al., 2018).



**Figura 1.** Transição perícito-miofibroblasto e silenciamento epigenético da expressão de EPO em miofibroblastos renais. Legenda: DRC- Doença renal crónica; HIF- Sistema *Hypoxia inducible factor* (fator induzido pela hipóxia) ; HRE: Elementos de resposta à hipóxia

Adaptado de: Shih, H. M., Wu, C. J., & Lin, S. L. (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. In *Journal of the Formosan Medical Association* (Vol.117, Issue 11, pp. 955-963). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.03.017>

Relativamente ao “*sensing*” de oxigénio, nos doentes com DRC a entrega de oxigénio aos rins encontra-se alterada devido a alterações estruturais e funcionais decorrentes do fluxo sanguíneo renal reduzido associado à progressão da doença. Como resultado, os tecidos renais adaptam-se a consumir menos oxigénio com manutenção de um gradiente normal de oxigénio tecidual permitindo que as enzimas PHD permaneçam ativas. Consequentemente, o HIF- $\alpha$  não se acumula, o heterodímero HIF não se forma e o gene da EPO e outros necessários para a eritropoiese eficiente não são transcritos (Locatelli et al., 2017).

Um outro mecanismo proposto para a diminuição da produção de EPO foi a sua inibição pelas citocinas pró-inflamatórias, mais concretamente TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) e IL-1 (interleucina 1) (Ann Liebert & Jelkmann, 1998).

## **2. Défice de ferro**

### Ferro e Hepcidina

O processo de eritropoiese pode ser dividido em duas fases. A primeira, relacionada com a proliferação e maturação de progenitores BFU-E e CFU-E é dependente de eritropoietina; a segunda que diz respeito ao processo de diferenciação de pró-eritroblastos em eritrócitos é gradualmente menos responsivo a EPO, mas fortemente dependente de ferro. Assim, o ferro é necessário para uma resposta eritropoiética adequada e o seu défice poderá condicionar a resposta à EPO (Batchelor et al., 2020).

O controlo dos níveis de ferro e da sua disponibilidade é feito principalmente ajustando a absorção uma vez que a capacidade do corpo de excretar ferro é negligenciável (perdas através da descamação de células epiteliais intestinais, células da epiderme e perdas hemáticas) (Gafer-Gvili et al., 2019; Portolés et al., 2021).

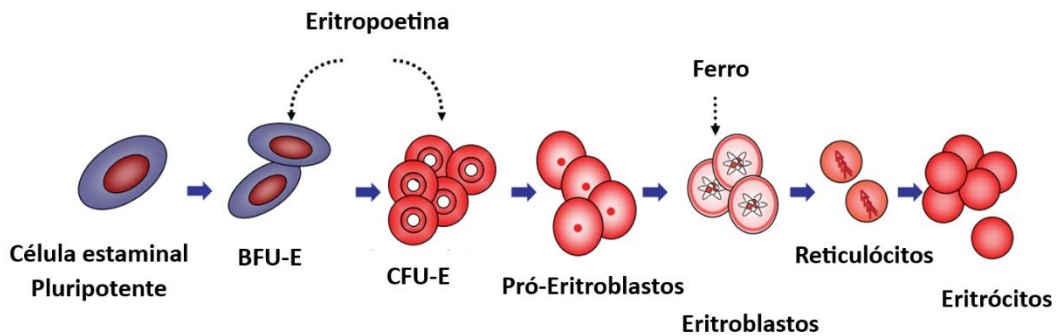


Figura 2. Dependência de Eritropoetina e Ferro durante a eritropoiese.

BFU-E: Burst-forming unit-erythroid cells; CFU-E: Colony-forming unit-erythroid cells Adaptado de: Besarab, A., Hörl, W. H., & Silverberg, D. (2009). Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome. *The Oncologist*, 14(S1), 22–33. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-s1-22>

Uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado, a hepcidina, é considerada o regulador chave do metabolismo do ferro tendo como objetivo manter os níveis sistêmicos de ferro adequados. A hepcidina afeta a homeostase do ferro através da ligação à ferroportina. Esta é expressa na superfície dos enterócitos, macrófagos e hepatócitos sendo o seu papel biológico o transporte de ferro dessas células para o sangue. A ligação da hepcidina à ferroportina desencadeia a fosforilação, internalização, ubiquitinação e degradação da ferroportina nos lisossomas (Babitt & Lin, 2010; Przybyszewska & Zekanowska, 2014; Yilmaz et al., 2011).

As consequências da degradação da ferroportina são a redução do efluxo de ferro dos enterócitos duodenais para a circulação (diminuição da absorção de ferro) e a redução da libertação de ferro pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial. O resultado destes processos é a hipoferremia (Babitt & Lin, 2010; Przybyszewska & Zekanowska, 2014; Yilmaz et al., 2011).

Três factores principais regulam a produção de hepcidina no fígado: sobrecarga de ferro, anemia/hipóxia e inflamação (Babitt & Lin, 2010; Przybyszewska & Zekanowska, 2014; Yilmaz et al., 2011).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

O excesso de ferro aumenta a expressão de hepcidina, fornecendo assim um mecanismo de *feedback* para limitar a absorção adicional de ferro enquanto a anemia e a hipóxia inibem a expressão de hepcidina, de forma a aumentar a disponibilidade de ferro para a eritropoiese. A expressão de hepcidina também é induzida pela inflamação, que é considerada uma parte do mecanismo de defesa do hospedeiro para combater a infeção limitando a disponibilidade de ferro. Considera-se que as citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6 são responsáveis pela indução da transcrição do gene da hepcidina (Babitt & Lin, 2010; Przybyszewska & Zekanowska, 2014; Yilmaz et al., 2011).

Assim uma eritropoiese eficaz depende da disponibilidade adequada tanto de eritropoietina como de ferro. A deficiência de ferro é comum em doentes com DRC, ocorrendo em  $\geq 50\%$  de pacientes com DRC-NDD e numa percentagem maior dos doentes em diálise (Fishbane & Spinowitz, 2018).

Os doentes com DRC têm múltiplas alterações da homeostase do ferro que podem originar um défice de ferro absoluto ou relativo/funcional.

O défice absoluto de ferro que se caracteriza analiticamente por uma diminuição dos valores de ferritina sérica e da saturação da transferrina pode ter várias causas nestes doentes. Primeiro os doentes sob terapêutica dialítica têm geralmente um balanço negativo de ferro, perdendo cerca de 1-3 g de ferro por ano, causado em parte pelo acúmulo de sangue nos aparelhos de hemodiálise. Segundo, muitos doentes realizam terapêutica para a anemia com AEE, que pode depletar as reservas de ferro ao estimular a produção aumentada de eritrócitos. Por fim, reconhece-se que na DRC há uma limitação da absorção do ferro dietético (Babitt & Lin, 2010; Gafter-Gvili et al., 2019).

No entanto muitos doentes têm também um défice funcional de ferro caracterizado por uma diminuição do ferro sérico e da saturação de transferrina mas com reservas de ferro (ferritina) em valores adequados ou até aumentados, que não estão disponíveis para incorporação em precursores eritróides limitando a eritropoiese. A deficiência funcional de ferro é principalmente devido ao aumento dos níveis de

hepcidina que por provocar a internalização e degradação da ferroportina, reduz a capacidade de recrutar as reservas de ferro das células reticuloendoteliais e hepatócitos para a eritropoiese (Babitt & Lin, 2010; Gafter-Gvili et al., 2019).

Dado ser uma hormona peptídica de pequeno tamanho, a hepcidina é filtrada e degradada ao nível do rim. Os seus níveis estão aumentados na DRC e estão negativamente correlacionados com a TFG. Os mecanismos responsáveis por este fenómeno incluem uma depuração renal reduzida, o aumento das citocinas inflamatórias e a redução dos níveis de eritropoietina (Gafter-Gvili et al., 2019).

### **3. Toxinas urémicas e outras causas de anemia na DRC**

Embora na DRC a produção insuficiente de EPO pelos rins e o défice absoluto e/ou funcional de ferro sejam as causas principais da anemia existem factores adicionais que podem contribuir para a anemia nestes doentes.

As toxinas urémicas acumuladas e o stress oxidativo associado podem provocar alterações nas membranas celulares dos eritrócitos que promovem hemólise e diminuição do tempo de vida das células, com o tempo de sobrevivência dos eritrócitos a diminuir até 50% em comparação com controlos saudáveis (Atkinson & Warady, 2018; Nangaku & Eckardt, 2006).

O estado urémico pode ainda contribuir para a anemia através da anorexia, uma vez que leva a uma ingestão reduzida de substratos necessários para a síntese de hemoglobina, tais como vitaminas e ferro (Atkinson & Warady, 2018; Nangaku & Eckardt, 2006).

O hiperparatiroidismo secundário que ocorre na DRC é uma causa pouco reconhecida, mas potencialmente significativa podendo contribuir para a anemia e hiporresponsividade aos AEE. A hormona paratiróide (PTH) tem sido considerada uma toxina urémica que inibe a síntese da EPO, encurta a sobrevivência dos eritrócitos e causa mielofibrose diminuindo assim a hematopoiese (M. Tanaka et al., 2018).

Para além da deficiência de ferro, as deficiências nutricionais de vitamina B12, ácido fólico e vitamina D também podem contribuir para a anemia na DRC (Panwar & Gutiérrez, 2016).

## Tratamento

O tratamento da anemia na DRC já percorreu um longo caminho. Antes das opções terapêuticas atuais, as transfusões sanguíneas regulares eram a principal arma terapêutica. Contudo, traziam inúmeras complicações associadas, incluindo: reações transfusionais, transmissão de infeções, hemossiderose, sobrecarga de volume e risco de hiperimunização (crucial em doentes a aguardar transplante). Seguiu-se em 1970, a administração de androgénios como estratégia poupadora de transfusões apesar de com uma eficácia limitada (Hira Shaikh; et al., n.d.).

Com o avançar da ciência e um melhor entendimento da fisiopatologia surgiram opções de tratamento mais próximas da fisiologia humana como a EPO recombinante e mais recentemente os estabilizadores do HIF. A suplementação de ferro apesar de inicialmente negligenciada tem atualmente um papel fundamental no tratamento destes doentes (Farinha et al., 2022).

### 1. Agentes estimuladores da eritropoiese:

Os AEE denominam um conjunto de moléculas produzidas por tecnologia de ADN (EPO recombinante) e os seus derivados (biossimilares). O seu objetivo farmacológico é mimetizar o efeito da EPO no seu receptor a nível das células precursoras da eritropoiese. A introdução da primeira eritropoetina humana recombinante na prática clínica deu-se em 1989 permitindo um avanço significativo no tratamento da anemia nos doentes com DRC (Farinha et al., 2022; Kerry Willis et al., 2012).

O primeiro AEE aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) foi a epoetina  $\alpha$  e posteriormente a epoetina  $\beta$ . Podem ambas ser administradas por via endovenosa ou

## Terapêutica da anemia na doença renal crônica – estado da arte

por via subcutânea. São considerados AEE com curto tempo de semivida, podendo este variar de acordo com o modo de ministração. Posteriormente, e na tentativa de se desenvolverem moléculas com maior tempo de ação surgiram AEE de 2ª geração como a darbepoetina  $\alpha$ , apresentando uma semivida duas a três vezes mais longa. A 3ª geração apresenta uma forma peguilada da epoetina  $\beta$ , a metoxi-poli(eteno)glicol epoetina  $\beta$  [continuous erythropoiesis receptor activator (CERA)]. A principal diferença entre estes fármacos prende-se sobretudo com a frequência de administração (no exemplo endovenoso: duas a três vezes por semana com as epoetinas, semanalmente com a darbepoetina e quinzenal com a CERA). Os níveis de hemoglobina atingíveis são comparáveis se respeitadas as doses de conversão (Farinha et al., 2022).

A **tabela 1** compara os diferentes tipo de AEE.

	Nome comercial	Tempo de semi-vida	Dosagem inicial	Frequência de administração	Dose equivalente
Epoetina-alfa	Epogen Procrit	IV: 6.8 h SC: 19.4 h	20 a 50 UI/kg	3x/semana	2.000 UI
Epoetina-beta	NeoRecormon	IV: 8.8 h SC: 24.2 h			
Darbepoetina	Aranesp	IV: 25.3 h SC: 48.8 h	0,45 $\mu$ g/kg a 0,75 $\mu$ g/kg	Semanal- Quinzenal	10 $\mu$ g
Metoxi-poli(eteno)glicol epoetina $\beta$	Mircera	IV: 130 h SC: 133 h	0,6 $\mu$ g/kg a 1,2 $\mu$ g/kg	Quinzenal- Mensal	30 $\mu$ g

**Tabela 1.** Comparação dos vários tipos de AEE. IV: intravenoso; SC: subcutâneo

Posteriormente foram desenvolvidos os biossimilares (após o fim da patente dos AEE iniciais). São exemplos a epoetina  $\zeta$  (Retacrit®) a epoetina  $\theta$  (Biopoin®) e a epoetina  $\alpha$  biossimilar (Binocrit®). O seu desenvolvimento permitiu a redução de custos associados à terapêutica com AEE (Farinha et al., 2022).

Após a introdução dos AEE na prática clínica, a sua utilização estava restrita a doentes com DRC-DD com anemia grave. Progressivamente, o seu uso foi alargado à maioria dos doentes com DRC-DD e, posteriormente, também àqueles com DRC-NDD (Kerry Willis et al., 2012).

Após o diagnóstico de anemia num doente com DRC, deve-se tratar todas as causas corrigíveis antes de considerar o tratamento com AEE. Nos doentes com défice de ferro, geralmente administra-se ferro antes de iniciar tratamento com AEE, não só porque pode haver correção do valor de hemoglobina sem necessidade de outra terapêutica mas também porque o défice de ferro pode condicionar uma hiporresponsividade aos AEE (Kerry Willis et al., 2012).

O tratamento com AEE está geralmente indicado nos doentes que mantêm valores de hemoglobina <9-10g/dL. No entanto, este valor deve ser individualizado dada a possibilidade de alguns doentes desenvolverem sintomas com valores mais baixos de hemoglobina. Nestes casos pode-se considerar iniciar AEE com níveis de Hb >10 g/dL, após discutir os riscos e benefícios potenciais com cada doente (*Treatment of Anemia in Nondialysis Chronic Kidney Disease - UpToDate*, n.d.).

A concentração alvo de hemoglobina durante o tratamento com AEE é controversa. Ao contrário do que se pensava inicialmente, a normalização da hemoglobina em doentes com DRC não é recomendada devido aos efeitos adversos observados em diversos estudos que compararam a correção parcial com a correção completa dos valores de hemoglobina nos doentes com DRC (Fishbane & Spinowitz, 2018; Hanna et al., 2021).

A **tabela 2** resume os principais ensaios clínicos que comparam a correção parcial com a correção completa dos valores de Hb utilizando AEE.

O primeiro estudo foi realizado em 1998 – NHCT (*Normal Hematocrit Trial*) - por Natole et al que incluiu 1233 doentes com evidência de insuficiência cardíaca congestiva ou cardiopatia isquémica a realizar hemodiálise com o objetivo de avaliar os riscos e benefícios da normalização do hematócrito utilizando epoetina-alfa. Assim, 618

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

doentes receberam doses crescentes de epoetina para atingir e manter um hematócrito de 42% e 615 receberam doses de epoetina suficientes para alcançar um hematócrito de 30%. Este estudo foi terminado antecipadamente pelo aumento dos eventos cardiovasculares e de trombose do acesso vascular, nos doentes com normalização do hematócrito. O risco de um primeiro enfarte agudo do miocárdio não fatal ou morte (*outcomes* primários) foi 30% mais elevado no grupo com normalização do hematócrito embora não estatisticamente significativo no momento em que o estudo terminou (Natole et al., 1998).

Em 2006 foi publicado o estudo CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*), realizado em 1432 doentes com DRC-NDD que foram aleatorizados para alcançar um valor alvo de hemoglobina de 13.5g/dL ou 11.3g/dL através da utilização de epoetina-alfa. Este estudo foi também suspenso antecipadamente devido à maior taxa de eventos cardiovasculares (*outcome* primário composto) no grupo com maior alvo de hemoglobina. Concluíram que o alvo de hemoglobina de 13,5 g/dL estava associado a um maior risco sem nenhuma melhoria adicional na qualidade de vida em comparação com o valor alvo de 11.3g/dL (Singh et al., n.d.).

Um outro estudo também publicado em 2006, designado CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*), incluiu 603 doentes com DRC-NDD de forma a comparar a normalização dos valores da hemoglobina (valor alvo entre 13-15 g/dL) com a sua correção parcial (valor alvo entre 10.5-11.5 g/dL). Neste estudo verificou-se um benefício ao nível da qualidade de vida com uma melhoria significativa no grupo com normalização da hemoglobina comparativamente ao grupo com correção parcial. Observaram que não houve uma diferença significativa no risco de *outcomes* cardiovasculares entre os dois grupos. No entanto houve uma tendência (apesar de não estatisticamente significativa) para o aumento do risco de morte no grupo com normalização da hemoglobina (Drüeke et al., 2006).

Em 2009, foi publicado o estudo TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy*) que contou com mais de 4000 doentes diabéticos com DRC tendo como objetivo avaliar se o aumento dos níveis de hemoglobina nestes doentes com o uso de darbepoetina reduziria as taxas de mortalidade, eventos cardiovasculares e DRCT. Assim, foram aleatorizados para receber darbepoetina-alfa com o intuito de atingir um valor de hemoglobina de 13g/dL ou placebo. Concluíram que o uso de darbepoetina não reduziu o risco dos dois *outcomes* primários compostos (morte ou evento cardiovascular ou morte ou DRCT) e foi associado a um risco aumentado de acidente vascular cerebral (Pfeffer et al., 2009).

As conclusões destes estudos foram decepcionantes e levantaram várias preocupações acerca do uso excessivo de AEE. Para além de não terem demonstrado benefícios em alcançar alvos de hemoglobina mais elevados ainda demonstraram piores *outcomes* nestes doentes como trombozes do local de acesso, acidentes vasculares cerebrais e eventos cardiovasculares (Nakhoul & Simon, 2016).

As causas para este maior risco de complicações associadas à normalização da hemoglobina com AEE ainda não estão totalmente definidas. Pensa-se que as flutuações cíclicas de hemoglobina que foram observadas em doentes hemodialisados possam levar a alterações patológicas em diversos tecidos. A nível cardíaco estas subidas e descidas dos valores de hemoglobina podem levar a uma ativação desordenada e à redefinição dos sinais de crescimento podendo resultar em alterações patológicas na estrutura e função cardíaca. Outros tecidos e órgãos também podem ser sensíveis a lesões devido à variação dos níveis de hemoglobina e fornecimento de oxigénio (Fishbane & Berns, 2005).

É também relevante destacar que a administração crónica de terapêutica com EPO tem um efeito hipertensor que se pensa dever-se à ação vasoconstritora da endotelina-1 e outros prostanóides vasoativos (Kirkpantur et al., n.d.). A maior viscosidade sanguínea associada a maiores concentrações de hemoglobina pode também contribuir para o

maior risco de efeitos adversos através do aumento do stress da parede vascular endotelial (Fishbane & Spinowitz, 2018).

No entanto, este maior risco de efeitos adversos cardiovasculares e trombóticos pode não ser devido à maior concentração de hemoglobina alcançada, mas sim às elevadas doses de AEE necessárias para normalizar as concentrações de hemoglobina (Fishbane & Spinowitz, 2018).

Uma análise secundária do estudo CHOIR demonstrou que os doentes com piores *outcomes* eram mais propensos a ter necessitado de altas doses de AEE sem atingir o alvo de hemoglobina e que de facto aqueles que atingiram níveis alvo de hemoglobina mais elevados, obtiveram melhores resultados (Nakhoul & Simon, 2016; Szczech et al., 2008).

Outra análise *post hoc*, do estudo TREAT demonstrou que o aumento da dose de darbepoetina alfa em doentes com baixa resposta, de forma a atingir o nível de hemoglobina alvo, foi associado a um risco aumentado de morte ou eventos cardiovasculares (Solomon et al., 2010).

Assim, colocou-se a hipótese de as altas doses de AEE serem tóxicas e correlacionarem-se com os efeitos adversos observados apesar de não se encontrar demonstrado (Fishbane & Spinowitz, 2018).

As *guidelines* da ERBP (*European Renal Best Practice*) e da NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomendaram níveis de hemoglobina de 10–12 g/dL em doentes com DRC e não exceder os 13 g/dL. Em 2012 a KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) recomendou que o limite superior fosse 11.5g/dL (**tabela 3**) (Chronic Kidney Disease: Assessment and Management NICE Guideline, 2021; Kerry Willis et al., 2012; Locatelli et al., 2013).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

População	N	Follow-up	Valores alvo/ AEE utilizado	Outcome primário	Resultados
NHCT Doentes com IC congestiva ou doença cardíaca isquémica com DRCT sob hemodiálise	1233	Mediana= 14 meses	Hct 42% vs 30% (epoetina-alfa)	Tempo até à morte ou primeiro enfarte miocárdico não fatal	Ocorreram 183 mortes e 19 primeiros enfartes do miocárdio nos doentes do grupo do hematócrito normal versus 150 mortes e 14 enfartes do miocárdio nos doentes do grupo do baixo hematócrito. (RR 1.3, 95% IC: 0.9-1.9)  Observou-se ainda um risco mais elevado de trombose do local de acesso no grupo com normalização do hematócrito.
CHOIR Doentes com DRC e valores de Hb<11g/dL	1432	Mediana= 16 meses	Hb 13.5 vs 11.3 g/dL (epoetina-alfa)	Outcome composto: morte, enfarte miocárdico, AVC e hospitalização por IC crónica	Observou-se um risco aumentado do outcome primário composto no grupo com maior alvo de hemoglobina em comparação com o grupo com menor alvo de hemoglobina (17.5% versus 13.5%; HR: 1.34; 95% IC: 1.03-1.74; P = 0.03), sem melhoria significativa na qualidade de vida.
CREATE Doentes com DRC e anemia crónica leve-moderada (11.0-12.5g/dL)	603	Média= 3 anos	Hb 13-15 vs 10.5-11.5g/dL (epoetina-beta)	Tempo até ao primeiro evento cardiovascular	Não houve diferença significativa na probabilidade de um primeiro evento cardiovascular entre grupos (HR: 0.78; 95% IC: 0.53-1.14; P = 0.20). No entanto verificou-se uma tendência para um aumento do risco de morte no grupo com maior alvo de Hb (não estatisticamente significativo).  Observou-se uma melhoria significativa da qualidade de vida no grupo com normalização da Hb.
TREAT Doentes com DRC, anemia (Hb≤11.0 g/dL) e DM tipo 2	4038	Mediana=29.1 meses	Hb >13 vs 9g/dL (darbepoetina-alfa vs placebo)	Tempo até outcome composto: morte por qualquer causa ou evento cardiovascular (enfarte miocárdico, AVC, ICC, hospitalização por isquémia miocárdica) ou até outcome composto: morte ou DRCT	Não houve diferença significativa entre grupos no que diz respeito ao outcome primário composto (HR 1.05; 95% IC, 0.94- 1.17; P=0.41), mas observou-se um aumento da incidência de acidente vascular cerebral (5% vs 2.6%, HR: 1.92; 95% IC: 1.38-2.68; P<0.001) e da mortalidade associada a malignidade no grupo com níveis de Hb mais elevados.

**Tabela 2.** Resumo dos principais ensaios clínicos sobre a correção parcial versus total da anemia com AEE. CHOIR: *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*; CREATE: *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*; DRC: Doença renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; Hb: hemoglobina; Hct: hematócrito; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NHCT: *Normal Hematocrit trial*; TREAT: *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

Indicações para tratamento		Alvo de hemoglobina
<b>KDIGO 2012</b>	DRC-NDD: Quando Hb < 10g/dL: Decisão individualizada com base na taxa de diminuição da Hb, riscos e sintomas. DRC-DD: Quando Hb 9-10 g/dL. Evitar Hb < 9 g/dl.	Hb ≤ 11.5 g/dl - Se for previsto uma melhoria da qualidade de vida e doente aceitar os riscos pode-se ter como alvo Hb>11.5 g/dl  Evitar Hb>13g/dL
<b>ERBP 2013</b>	Evitar Hb < 10 g/dL. - Se doentes de baixo risco ou benefício na qualidade de vida previsto pode-se começar AEE com níveis mais elevados de Hb (evitar Hb >12g/dL) - Em doentes de alto risco incluindo aqueles com doença cardíaca isquémica assintomática: início do tratamento quando Hb 9-10g/dL.	Hb: 10-12 g/dL
<b>NICE 2015</b>	Centrado no doente: discutir riscos e benefícios do tratamento, tendo em consideração a preferência do doente bem como sintomas e comorbilidades.  Evitar Hb < 10 g/dl.	Hb: 10-12 g/dL

**Tabela 3.** Resumo das principais recomendações das *guidelines* para o tratamento com AEE nos doentes com DRC e anemia. AEE: agentes estimuladores da eritropoiese; DRC: doença renal crónica; DD: diálise dependente; ERBP: *European Renal Best Practice*; Hb: hemoglobina; NDD: não diálise dependente; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

Adicionalmente, estudos relatados na literatura oncológica também levantaram preocupações sobre a segurança dos AEE, salientando-se o possível aumento do risco de progressão da neoplasia, o aumento da mortalidade e de eventos trombóticos (Hazzan et al., 2014).

O estudo ENHANCE (*Erythropoietin in Head and Neck Cancer*) foi realizado em 351 doentes com neoplasia da cabeça e do pescoço que foram aleatorizados para receber epoetina-beta ou placebo enquanto realizavam tratamento radioterápico. Concluíram

que a sobrevivência livre de progressão locoregional era pior nos doentes a receber epoetina comparativamente com placebo (Risco relativo (RR) 1.62 [95% IC 1.22-2.14];  $p=0.0008$ ) (Henke et al., 2003).

Também no estudo DAHANCA (*Danish Head and Neck Cancer Group*) se verificou uma diferença a favor do grupo controlo que apresentava um melhor controlo locoregional a 3 anos (Hazzan et al., 2014). Uma meta análise realizada por Apro et al concluiu que embora a avaliação e a definição de progressão da doença variem entre estudos, os AEE têm pouco efeito na progressão da doença em pacientes sob quimioterapia (Apro et al., 2012).

Para explicar o efeito na progressão tumoral foi colocada a hipótese de os AEE terem efeitos diretos e/ou indiretos nas células neoplásicas. Como efeito direto, foi postulado que se as células tumorais expressassem EPO-R, os AEE podiam ativar esses recetores induzindo a proliferação de células tumorais. Os mecanismos indiretos propostos vão desde um efeito imunossupressor macrofágico até aos efeitos angiogénicos por estimulação das células endoteliais dos vasos sanguíneos (Apro et al., 2012).

No entanto, os estudos pré-clínicos até ao momento não corroboram os efeitos angiogénicos dos AEE nem os efeitos diretos nas células tumorais, sugerindo que estas não expressam EPO-R ou expressam baixos níveis de moléculas de EPO-R que não são funcionais e/ou não estão presentes na superfície celular (Apro et al., 2012).

Assim, apesar de o impacto da terapêutica com AEE na progressão da neoplasia ser questionável e não haver uma forte evidência que corrobore este efeito deve-se ter uma atitude conservadora enquanto se aguardam novos desenvolvimentos nesta área (Hazzan et al., 2014).

Quanto ao aumento da mortalidade, no estudo TREAT observaram que de entre os 348 doentes com história de neoplasia, a mortalidade foi maior no grupo que recebeu darbepoetina alfa comparativamente com placebo (Pfeffer et al., 2009).

Tendo por base estes resultados a KDIGO recomendou que o uso de AEE nos doentes com doença maligna ativa seja feito com precaução principalmente nos doentes com intuito curativo e naqueles com história de AVC prévio ou doença maligna prévia (Kerry Willis et al., 2012).

Mais recentemente, as *guidelines* da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) afirmaram que não existe evidência clínica que demonstre um efeito dos AEE na estimulação da progressão ou recaída da doença quando usado de acordo com as recomendações. Em doentes com neoplasias sólidas e hematológicas recomendam um nível alvo de hemoglobina de 12 g/dL, iniciado quando <10 g/dL (anemia sintomática) ou <8 g/dL (anemia assintomática) (Aapro et al., 2018).

Nos doentes com DRC-NDD e naqueles com DRC-DD sob diálise peritoneal a via de administração recomendada é a subcutânea uma vez que permite a auto-administração assim como a preservação dos vasos para futuros acessos de hemodiálise. Já nos doentes com hemodiálise tanto a via subcutânea como a intravenosa podem ser utilizadas. No entanto, alguns estudos demonstraram que a dose subcutânea de epoetina necessária para atingir a meta de hemoglobina é menor do que a necessária para a administração intravenosa. Um estudo coorte retrospectivo que avaliou 62.710 adultos hemodialisados tratados com epoetina subcutânea ou intravenosa concluiu que as doses de epoetina necessárias para obter valores de hemoglobina equivalentes nos doentes dos 2 grupos foram, em média, 25% maiores quando a epoetina foi administrada por via intravenosa comparativamente com a via subcutânea (*Treatment of Iron Deficiency in Dialysis Patients - UpToDate*, n.d.; Wright et al., 2015).

Esta é uma consideração importante, uma vez que como referido previamente doses mais altas de AEE podem estar associadas a piores *outcomes* cardiovasculares. No entanto, a administração IV é frequentemente preferida nos doentes hemodialisados porque a administração subcutânea está associada a um desconforto

significativamente maior e o acesso IV está facilmente disponível durante o tratamento de hemodiálise (Wright et al., 2015).

Quanto à monitorização, as *guidelines* da KDIGO recomendam que após iniciar o tratamento com um AEE, a concentração de hemoglobina deve ser medida pelo menos mensalmente. Na fase de manutenção, os doentes com DRC-NDD devem medir os valores de hemoglobina pelo menos a cada 3 meses, já nos doentes com DRC-DD devem ser medidos pelo menos mensalmente (Kerry Willis et al., 2012).

Nestes doentes é também importante avaliar os parâmetros de ferro pelo menos a cada três meses durante o tratamento com AEE. No entanto, quando se aumenta a dose de AEE, quando se pretende monitorizar a resposta ao ferro intravenoso ou quando há perdas de sangue ou outras circunstâncias que possam causar depleção de ferro esta avaliação pode/deve ser feita mais frequentemente (Kerry Willis et al., 2012).

Embora os AEE sejam geralmente eficazes no tratamento da anemia, em alguns casos não se verifica uma resposta adequada dos valores de hemoglobina, designando-se estes doentes como hiporresponsivos aos AEE. Este é um termo usado para descrever doentes que não atingem a concentração de hemoglobina desejada apesar de doses de AEE maiores que as habituais ou que requerem doses de AEE cada vez mais altas para manter uma determinada concentração de hemoglobina (Wu & Chinnadurai, 2022).

Até à data não existe uma definição globalmente aceite de hiporresponsividade aos AEE e, portanto, a sua prevalência varia de acordo com os critérios utilizados. As *guidelines* da KDIGO distinguem entre hiporresponsividade inicial e adquirida. Definem hiporresponsividade inicial quando não há um aumento da concentração de hemoglobina após o primeiro mês de tratamento sob dosagem adequada. A hiporresponsividade adquirida é definida como a necessidade de dois aumentos nas doses de AEE até 50% para além da dose com que estavam previamente estáveis de forma a manter uma concentração estável de hemoglobina (Kerry Willis et al., 2012).

Já as diretrizes da NICE definem resistência aos AEE quando o valor alvo de Hb não é alcançado apesar do tratamento com:  $\geq 300$  UI/kg/semana de epoetina subcutânea,  $\geq 450$  UI/kg/semana de epoetina IV, 1.5 microgramas/kg/semana de darbepoetina ou se há uma necessidade contínua de administração de altas doses de AEE para manter o valor alvo de Hb (*Chronic Kidney Disease: Assessment and Management NICE Guideline*, 2021).

Os dois principais fatores responsáveis pela hiporresponsividade aos AEE são a inflamação e o défice de ferro dado ser um componente essencial para a eritropoiese. Pensa-se que para além de alterar o metabolismo do ferro através da hepcidina, as citocinas inflamatórias podem inibir diretamente a eritropoiese e promover a apoptose de precursores eritróides. Existem ainda outros fatores que podem contribuir e que devem ser investigados como o hiperparatiroidismo secundário, défice de folato e vitamina B12, doenças primárias da medula óssea, hemoglobinopatias, fármacos (inibidores da enzima conversora de angiotensina/antagonistas dos receptores da angiotensina II) e uma condição mais rara- aplasia eritróide pura. Esta última deve-se ao desenvolvimento, por parte do doente, de anticorpos tanto contra os AEE como contra a EPO endógena. Assim, dado o pior prognóstico associado à hiporresponsividade aos AEE é importante avaliar cuidadosamente os doentes resistentes de forma a identificar os fatores e tratar causas reversíveis (Wu & Chinnadurai, 2022).

Recentemente, a descoberta do HIF e o conseqüente aparecimento de uma nova classe de fármacos- os estabilizadores do HIF- trouxeram esperança de uma nova alternativa terapêutica nos doentes com hiporresponsividade aos AEE (Wish, 2020).

## 2. Papel do Ferro

### Défice de ferro: definição

Nos doentes com DRC, o défice de ferro é uma causa comum e reversível de anemia e resistência aos AEE. A administração de ferro é necessária para o tratamento deste défice e, em pacientes selecionados, pode permitir alcançar valores mais elevados de hemoglobina na ausência de AEE (Kerry Willis et al., 2012).

O exame considerado *gold standard* para o diagnóstico de deficiência de ferro é a biópsia medular que permite a avaliação das reservas de ferro. Contudo, raramente são realizadas de forma rotineira sendo as reservas de ferro tradicionalmente estimadas através da medição do ferro sérico, ferritina, capacidade total de fixação do ferro (CTFF) e cálculo da taxa de saturação da transferrina (TSAT) (Diagnosis of Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease - UpToDate, n.d.).

Estes parâmetros, embora amplamente disponíveis, são facilmente influenciados por diversos fatores acabando por ter uma sensibilidade e especificidade limitadas na previsão das reservas de ferro da medula óssea e da resposta eritropoética à suplementação. Esta limitação pode ser atenuada pelo uso de outros marcadores (menos acessíveis e mais caros), como a percentagem de eritrócitos hipocrómicos e o conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos (Cases et al., 2021; Kerry Willis et al., 2012).

O défice de ferro pode ser absoluto ou funcional. O défice absoluto é caracterizado por diminuição severa ou ausência de reservas de ferro na medula óssea sendo definido nos doentes com DRC por valores de TSAT $\leq$ 20% e valores de ferritina  $\leq$ 100ng/mL em doentes não hemodialisados e  $\leq$ 200ng/mL em doentes hemodialisados (Gaftner-Gvili et al., 2019; Gutiérrez, 2021).

Já o défice funcional é caracterizado por valores de TSAT $\leq$ 20% e níveis de ferritina elevados. Neste caso há reservas adequadas de ferro, mas a sua disponibilidade para incorporação nos progenitores eritróides é insuficiente. Este défice funcional de ferro

para além de poder ser causado pelo estado inflamatório subjacente à DRC com aumento dos níveis de hepcidina, pode também ser causado pela administração de AEE. Nestes casos, as reservas totais de ferro corporal são adequadas, mas a libertação de ferro dessas reservas para a circulação não é suficientemente rápida para fornecer a quantidade de ferro suficiente necessária para suportar o aumento da taxa eritropoiética que está a ser impulsionada pela terapêutica com AEE (Batchelor et al., 2020).

### Indicações para tratamento

A decisão de iniciar terapêutica com ferro num doente implica que os potenciais benefícios de evitar ou minimizar transfusões de sangue, terapêutica com AEE e sintomas relacionados com a anemia contrabalancem os potenciais riscos da suplementação com ferro (Kerry Willis et al., 2012).

Há no geral consenso que doentes com anemia e défice absoluto de ferro têm indicação para suplementação de ferro (Gaftner-Gvili et al., 2019).

Contudo nos doentes com défice funcional de ferro, os valores de ferritina e TSAT para início da terapêutica são controversos variando de acordo com as diferentes *guidelines*. Estes doentes podem ser candidatos a terapêutica se for pretendido um aumento da concentração de hemoglobina ou uma diminuição da dose de AEE. Isto porque embora tenham provavelmente reservas adequadas de ferro, podem ter disponibilidade insuficiente para a eritropoiese e, portanto, muitos responderão com aumento na concentração de Hb ou diminuição da dose AEE (Diagnosis of Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease - UpToDate, n.d.).

Assim, de acordo com as diretrizes da KDIGO, adultos com DRC e anemia têm indicação para tratamento quer estejam ou não sob terapêutica com AEE se valores de TSAT  $\leq 30\%$  e de ferritina  $\leq 500$  ng/mL e for desejado um aumento da concentração de Hb e/ou uma diminuição da dose de AEE (Kerry Willis et al., 2012).

Por sua vez, nestes doentes as *guidelines* da European Renal Best Practice (ERBP) adotaram uma estratégia mais conservadora sugerindo valores de TSAT  $< 25\%$  e de

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

ferritina < 200 ng/mL em doentes AEE naive e valores de TSAT < 30% e de ferritina < 300 ng/mL em doentes sob terapêutica com AEE (Locatelli et al., 2013).

A **tabela 4** resume as principais indicações para a terapêutica com ferro de acordo com as diferentes *guidelines*.

Indicações para início do tratamento		Valores alvo de Ferritina e TSAT	Ferro oral versus IV
	Défice absoluto de ferro	Défice funcional de ferro	
KDIGO 2012	FS ≤ 100 ng/mL e TSAT ≤ 20%.	Se desejado um aumento da Hb e/ou redução da dose de AEE e <b>FS ≤ 500 ng/mL e TSAT ≤ 30%</b>	<b>Parar suplementação com ferro</b> se FS > 500 ng/mL e TSAT > 30%  DRC-NDD: <b>Selecionar com base na gravidade do défice de ferro, resposta prévia, efeitos adversos e custos.</b> Um teste de 1 a 3 meses com ferro oral ou ferro IV. DRC-DD: Preferência por ferro IV
ERBP 2013	FS ≤ 100 ng/mL e TSAT ≤ 20%.	<b>AEE naive:</b> FS < 200 µg/l e TSAT < 25% <b>Sob AEE:</b> FS < 300 µg/l e TSAT < 30%	<b>Não exceder</b> intencionalmente um valor de FS > 500 ng/mL e TSAT > 30%  DRC-NDD e anemia leve-moderada: Ferro oral como tratamento de primeira linha por pelo menos 3 meses  DRC-DD ou DRC-NDD e anemia grave/ferro oral ineficaz/sob AEE: ferro IV como primeira escolha.
NICE 2015	Sugerem terapêutica com ferro quando: % GV hipocrómicos > 6% Conteúdo de Hb reticulocitária < 29 µg  FS ≤ 100 ng/mL e TSAT ≤ 20% (se testes anteriores não disponíveis ou doente com talassémia)		<b>Evitar FS &gt; 800 ng/ml</b> Reavaliar dose de ferro se FS > 500 ng/mL  DRC-NDD: Teste de 3 meses com ferro oral. Se falhar ou se sob tratamento com AEE oferecer ferro IV DRC-DD: Preferência por ferro IV  Se ferro IV, <b>considerar formulações de alta dose e baixa frequência</b> tanto em doentes com DRC-DD como DRC-NDD

**Tabela 4.** Resumo das principais recomendações das *guidelines* acerca da terapêutica com ferro nos doentes com DRC e anemia.

DRC-DD: Doença renal crónica diálise dependente; DRC-NDD: Doença renal crónica não diálise dependente; ERBP: *European Renal Best Practice*; FS: Ferritina sérica; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; TSAT: taxa de saturação da transferrina, GV: glóbulos vermelhos, Hb: hemoglobina; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

### Objetivos/Alvos da terapêutica

O objetivo da terapêutica é corrigir o déficit absoluto de ferro e/ou aumentar o nível de hemoglobina para o valor desejado para o doente, mantendo valores apropriados de ferritina e TSAT. No entanto, o limite superior de TSAT e ferritina em termos de segurança, diminuição da dose de AEE e *outcomes* do doente são desconhecidos (Babitt et al., 2021).

Atualmente vários estudos avaliaram a eficácia e segurança da terapêutica com ferro IV de acordo com diferentes alvos de TSAT e ferritina em doentes com DRC dependentes de diálise (**tabela 2**).

Os estudos DRIVE (*Dialysis Patients Response to IV Iron with Elevated Ferritin*) I e II investigaram a segurança da administração de ferro em doentes com DRC-DD com níveis de ferritina que variavam entre 500 ng/ml a 1200 ng/ml, com valores de TSAT  $\leq 25\%$ . Um total de 134 participantes foram randomizados para receber gluconato férrico ou nenhum tratamento durante 6 semanas, sendo ainda seguidos 6 semanas após a conclusão do tratamento. Houve uma maior melhoria nos parâmetros de ferro no grupo que recebeu gluconato férrico, assim como uma diminuição significativa das doses de EPO. Após o período de follow-up adicional de 6 semanas, os doentes que receberam gluconato férrico continuaram a requerer menores doses de EPO. Esses dados suportam o uso de suplementação de ferro como estratégia poupadora de AEE, mesmo em doentes com níveis elevados de ferritina sérica (Coyne et al., 2007; Kapoian et al., 2008).

O estudo PIVOTAL (*Proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis patients*) avaliou 2141 doentes com DRC-DD. Foram randomizados para receber altas doses de ferro IV (ferro sacarosado) administradas proactivamente cada mês versus uma administração reativa, de dosagem mais baixa que foi ajustada com base na ferritina ou TSAT. Os investigadores definiram um teto de 700 ng/ml para a ferritina e 40% para a TSAT no grupo de administração proativa. Após um seguimento médio de 2,1 anos, o grupo que foi randomizado para a estratégia proativa, de alta dose teve menor incidência de

morte, eventos cardiovasculares não fatais, e hospitalização, bem como menor uso de AEE e necessidade de transfusões (Macdougall et al., 2019).

Os resultados do PIVOTAL são consistentes com os resultados do DRIVE I e II e indicam que uma abordagem mais liberal na suplementação com ferro é segura e eficaz, especialmente em doentes com DRC-DD.

Nos doentes com DRC-NDD, o estudo FIND-CKD indicou que altas doses ferro IV para atingir um valor alvo de ferritina de 400 a 600 mg/l foi superior ao ferro IV doseado para atingir uma meta de ferritina de 100 a 200 mg/l para alcançar um aumento de Hb>1 g/dl (Macdougall et al., 2014).

De acordo com as *guidelines* da KDIGO não deve ser administrado ferro de forma rotineira em doentes com níveis séricos de ferritina consistentemente >500 ng/ml. No entanto, em doentes com hemoglobina abaixo do nível desejado apesar das doses elevadas de AEE ou naqueles em que se pretende descontinuar esta terapêutica pode ser considerada a administração de ferro IV após a devida consideração de potenciais toxicidades e riscos a longo prazo mesmo com valores de ferritina >500 ng/mL (Kerry Willis et al., 2012).

Com base na literatura mais recente, alguns autores defendem que estabelecer o limite para a suplementação com ferro para valores de ferritina <500 ng/ml e TSAT <30% podem levar à sua subutilização em muitos doentes que provavelmente responderiam ao tratamento. Assim, tendo em conta as evidências mais recentes que observaram que muitos doentes com DRC têm níveis de ferritina >500 ng/ml, as *guidelines* da NICE aumentaram o teto de ferritina para 800 ng/ml durante a suplementação com ferro (Chronic Kidney Disease: Assessment and Management NICE Guideline, 2021; Mikhail et al., 2017).

Acima dos 800 ng/ml, devem ser avaliados os riscos de realizar um tratamento alternativo (incluindo o risco de usar uma maior dose de AEE) contra os potenciais riscos da suplementação com ferro (Batchelor et al., 2020).

Os índices de ferro devem ser reavaliados após a terapêutica, geralmente um mês após uma dose de ferro intravenoso ou após a última dose de uma sequência de infusões e a cada três meses nos doentes que recebem ferro oral. Nos doentes tratados com ferro oral, se os valores de ferritina, TSAT e Hb não melhorarem e permanecerem abaixo do alvo deve-se ponderar o tratamento com ferro intravenoso (Kerry Willis et al., 2012).

### Vias de administração

Nos doentes com DRC-NDD a suplementação pode ser feita com ferro oral ou IV.

O ferro oral é barato, facilmente disponível, e não requer acesso IV, uma preocupação especial nestes doentes, uma vez que pode lesar vasos sanguíneos necessários mais tarde para acesso vascular. Está ainda associado a menos efeitos adversos, no entanto os efeitos secundários gastrointestinais são comuns e podem limitar a adesão. Isto juntamente com a absorção variável do trato gastrointestinal limita a eficácia do ferro oral (Kerry Willis et al., 2012).

O ferro IV limita as preocupações sobre a adesão e eficácia no tratamento da deficiência de ferro, mas requer acesso vascular e pode estar associado a efeitos adversos graves apesar de pouco frequentes (Kerry Willis et al., 2012).

Atualmente, vários estudos têm sido realizados de forma a comparar a eficácia e segurança do ferro IV com o ferro oral (**tabela 5**).

Uma meta-análise feita por Shepshelovich et al, avaliou dados de 24 ensaios clínicos randomizados - 13 de doentes com DRC-NDD e 11 de doentes com DRC-DD e concluiu que aqueles tratados com ferro IV eram mais propensos a atingir um aumento do nível de hemoglobina  $>1$  g/dL em comparação com os doentes tratados com ferro oral (RR 1,61 e 2,14 para DRC-NDD e DRC-DD, respetivamente). As taxas de mortalidade e de efeitos adversos graves foram semelhantes para os grupos de ferro IV e oral, embora a administração de ferro IV tenha sido associada a um maior risco de hipotensão, mas menos efeitos adversos gastrointestinais (Shepshelovich et al., 2016).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

Dois ensaios clínicos randomizados recentes- FIND-CKD e REVOKE- foram realizados com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do ferro IV em doentes com DRC-NDD.

O estudo REVOKE (*Randomized Trial to Evaluate Intravenous and Oral Iron in Chronic Kidney Disease*) incluiu 136 doentes com DRC-NDD e comparou o ferro IV (ferro sacarosado) ao sulfato ferroso oral. O *outcome* primário definido foi alteração da TFG. Não foi observada diferença na taxa de declínio da TFG entre os 2 grupos, tendo concluído que o ferro IV não acelera o declínio da TFG. Observaram ainda melhorias estatisticamente significativas da hemoglobina nos doentes de ambos os grupos. No entanto, dado o maior risco de efeitos adversos graves, efeitos adversos cardiovasculares e infeção no grupo dos doentes com ferro IV o estudo foi interrompido antes de completar os dois anos de seguimentos definidos (Agarwal et al., 2015).

Estes resultados contrastam com os do estudo FIND-CKD (*Ferinject assessment in patients with Iron deficiency anaemia and Non-Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease*) que foi concebido para avaliar a eficácia da administração de ferro oral ou IV (carboximaltose férrica) para atrasar o início ou reduzir o uso de AEE ou outras terapêuticas de controlo da anemia em doentes com DRC e anemia por deficiência de ferro. Um total de 626 pacientes foram randomizados para receber altas doses de carboximaltose férrica IV visando ferritina de 400–600 mg/L, baixa dose de carboximaltose férrica IV visando ferritina de 100–200 mg/L, ou ferro oral. O *endpoint* primário era o início de outros tratamentos para a anemia (AEE, transfusões) ou duas medições consecutivas de hemoglobina <10 g/dL durante as semanas 8–52. Observaram que o *outcome* primário ocorria menos nos doentes sob terapêutica com carboximaltose férrica de alta dose e que a diferença para o grupo de doentes com ferro oral era estatisticamente significativa. O aumento do nível médio de hemoglobina foi significativamente maior para o grupo sob carboximaltose férrica de alta dose versus o grupo sob ferro oral, e a resposta hematológica também foi mais rápida. A qualidade de vida não apresentou diferenças significativas entre os grupos, e

as taxas de efeitos adversos e efeitos adversos graves foram semelhantes em todos os grupos (Macdougall et al., 2014).

De acordo com as *guidelines* da KDIGO, nestes doentes a escolha entre a via oral ou IV é frequentemente ditada pela gravidade da anemia e deficiência de ferro, pela capacidade de tolerar o ferro oral e pela resposta à terapêutica prévia, pelos antecedentes de reações adversas ao ferro intravenoso e também pela preferência do doente (Kerry Willis et al., 2012).

As diretrizes da NICE sugerem o uso de ferro oral em indivíduos que não estão sob terapêutica com AEE e o uso de ferro intravenoso para os doentes tratados com AEE e para aqueles que não toleram a terapêutica oral ou não atingem os valores alvo em três meses. Recomendam ainda que nos doentes sob ferro IV que não realizam hemodiálise seja considerada uma estratégia de administração de ferro de alta dose-baixa frequência dado ser mais conveniente para os doentes e igualmente eficaz e segura (Chronic Kidney Disease: Assessment and Management NICE Guideline, 2021).

Por outro lado, as diretrizes da ERBP aconselham que em doentes com DRC-NDD e anemia leve-moderada, o tratamento oral com ferro seja a primeira linha de tratamento por um período mínimo de 3 meses. A terapêutica com ferro IV estará indicada se:

- Os valores alvo dos parâmetros do ferro não forem alcançados ou se houver intolerância ou má absorção do ferro oral.
- Doentes com anemia grave e deficiência de ferro que requeiram uma subida rápida da Hb.
- Doentes com processos inflamatórios crónicos com défice relativo de ferro (TSAT < 20% e ferritina normal/alta), especialmente se sob tratamento com AEE (Locatelli et al., 2013).

Já nos doentes com DRC sob hemodiálise não há muito debate sobre o uso de ferro oral ou IV, dada a abundância de dados que mostram a superioridade do ferro IV sobre

### **Terapêutica da anemia na doença renal crônica – estado da arte**

o ferro oral para o tratamento da anemia por déficit de ferro. Na maioria destes estudos, a administração de ferro IV levou a um maior aumento da concentração de Hb e/ou o uso de uma dose mais baixa de AEE. Para além disso nos doentes com DRC hemodialisados, o fácil acesso IV e a conveniência de poder administrar ferro IV durante os tratamentos de hemodiálise suporta a preferência pela via IV na administração do ferro nestes doentes (Kerry Willis et al., 2012).

A literatura a respeito da terapêutica com ferro nos doentes sob diálise peritoneal é menos abundante, mas geralmente apoia a noção de que o ferro IV é mais eficaz no aumento da hemoglobina do que o ferro oral em adultos em diálise peritoneal (Kerry Willis et al., 2012).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

Título	Ano	População	N	Follow-up	Objetivo	Intervenção	Outcome primário	Resultados	Segurança/Efeitos adversos
<b>Drive I</b>	2007	Doentes com DRC-HD com Hb<11g/dL, TSAT<25% e doses de epoetina $\geq$ 225 IU/kg/semana ou $\geq$ 22.500 IU/semana	134	6 sem	Determinar a resposta ao ferro intravenoso quando valores de ferritina entre 500-1200 ng/ml e qual o limite superior que deve ser estabelecido	Nenhum tratamento (controlo) versus 1g gluconato férrico IV (125mg em 8 doses consecutivas)	Alteração do valor de Hb ao fim de 6 semanas	Doentes sob gluconato férrico obtiveram valores mais elevados assim como uma resposta mais rápida da Hb	Não houve diferença entre os grupos
<b>Drive II</b>	2008	Semelhante ao DRIVE I	112	12 sem (6sem após DRIVE I)	Investigar os efeitos prolongados de 1 g de gluconato férrico intravenoso nas doses de epoetina e nos valores de Hb, TSAT e ferritina sérica	Nenhum tratamento (controlo) versus 125mg gluconato férrico IV nas primeiras 6 sem. Nas 6 semanas adicionais o tratamento foi dependente das diferentes unidades de diálise	Alteração do valor de Hb ao fim de 6 semanas	Doentes sob gluconato férrico necessitaram de menores doses de EPO. 84% do grupo de tratamento manteve Hb>11.0g/dL versus 68% no grupo controlo	Mais efeitos adversos no grupo controlo (IRR = 1.73, P = 0.041)
<b>REVOKE</b>	2015	Doentes com DRC estádios 3 e 4 e anemia ferropénica	136	2 anos	Efeito do ferro IV na progressão da DRC	200mg de sulfato férrico IV a cada 2 semanas versus 325mg de sulfato ferroso oral 3x/dia durante 8 semanas	Diferença entre grupos na taxa de declínio da TFG	Não houve diferença significativa no declínio da TFG. Aumento dos níveis de Hb e doses de ESA semelhantes nos dois grupos	O ferro IV foi associado a um aumento da taxa de efeitos adversos graves (IRR 1.60, P<0.0001) assim como complicações CV (IRR 2.12, P<0.006) e infeções (IRR 2.51, P<0.001)
<b>FIND-CKD</b>	2017	Doentes com DRC-NDD e anemia ferropénica sem terapêutica com AEE	353	1 ano	Efeito do ferro IV no atraso/redução da utilização de outros tratamentos (ESA)	304mg de sulfato ferroso 2x/dia versus carboximaltose férrica em alta dose(valor alvo de ferritina 400–600 µg/L) vs carboximaltose férrica em baixa dose ( valor alvo de ferritina 100-200 µg/L)	Tempo até ao início de terapêutica adicional (ESA, transfusões, ou Hb<10g/dL em 2 ocasiões consecutivas)	O outcome primário ocorreu em 23%, 32.2% e 31.8% nos grupos de CMF alta dose, baixa dose e ferro oral, respetivamente. A CMF alta dose foi mais eficaz que o ferro oral na diminuição da necessidade de terapêutica adicional da anemia (HR: 0.65; 95% CI: 0.44–0.95; P=0.026)	Não houve diferença significativa nas taxas de eventos adversos e eventos adversos graves entre os grupos.
<b>PIVOTAL</b>	2019	Doentes sob hemodiálise	2141	Mediana = 2.1 anos	Avaliar a eficácia e segurança de um regime de alta dose de ferro administrado proativamente, versus um regime de baixa dose administrado de forma reativa	Alta dose de sucrose férrica IV administrada de forma proativa versus baixa dose de sucrose férrica administrada de forma reativa.	Outcome composto: Enfarte miocárdico não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por qualquer causa	O outcome primário ocorreu em 29.3% no grupo de alta dose vs 32.3% no grupo com baixa dose. No grupo de alta dose houve um menor uso de ESA. Observaram-se menores taxas de enfarte agudo do miocárdio no grupo de alta dose (Efeito estimado do tratamento 0.69 [95% IC: 0.52-0.93])	Taxas de infeção e eventos adversos semelhantes entre grupos. Trombose do acesso vascular ocorreu em 24% no grupo de alta dose e 21% no de baixa dose

**Tabela 5.** Resumo dos principais ensaios clínicos de suplementação de ferro nos doentes com DRC. CMF: Carboximaltose férrica; DRC: Doença renal crónica; DRIVE: *The Dialysis Patients Response to IV Iron with Elevated Ferritin* NDD: não diálise dependente; FIND-CKD: *Ferinject assessment in patients with Iron deficiency anaemia and Non-Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease*; Hb: hemoglobina; HD: hemodiálise, HR: *hazard ratio*; IRR: incidence risk ratio, NHCT: *The Normal Hematocrit Cardiac Trial*; PIVOTAL: *Proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis patients*; REVOKE: *Randomized Trial to Evaluate Intravenous and Oral Iron in Chronic Kidney Disease*

### Formulações de ferro

O ferro encontra-se disponível para administração oral sob a forma de sais de ferro ( $Fe^{2+}$ , bivalente), habitualmente apresentado em comprimidos ou sob a forma de complexos de ferro ( $Fe^{3+}$ , trivalente), cuja apresentação mais frequente são as formas solúveis (Fernanda Águas et al., 2019).

Os sais de ferro (sulfato ferroso, gluconato ferroso) têm sido o tratamento oral de primeira linha sendo o sulfato ferroso o mais comumente usado na prática clínica. No entanto, causam frequentemente efeitos adversos gastrointestinais (35% a 60% dos doentes), diretamente relacionados com a quantidade de ferro elementar ingerido, limitando a capacidade de corrigir o défice com a administração de doses elevadas de ferro oral (Fernanda Águas et al., 2019; Gutiérrez, 2021).

A frequência e intensidade dos sintomas podem ser atenuadas pela redução da dose de cada fração ou pela ingestão após as refeições (apesar de condicionar a sua absorção). Foi ainda recentemente estudada a hipótese da ingestão de ferro em dias alternados tendo-se revelado uma opção válida, aumentando os níveis de absorção pela redução dos picos de hepcidina e ao mesmo tempo reduzindo os efeitos secundários (Fernanda Águas et al., 2019).

Outros agentes orais convencionais incluem o complexo de ferro polimaltosado e o proteinosuccinilato de ferro. A **tabela 6** resume as principais formulações de ferro oral disponíveis em Portugal.

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

Dadas as limitações das terapêuticas tradicionais, nos últimos anos têm surgido novas formulações (citrato férrico, maltol férrico, polipéptido de ferro heme e ferro sucrosomial) que parecem estar associadas a maior eficácia e menos efeitos adversos em comparação às preparações de ferro tradicionais (Lee et al., 2021).

Destes, o citrato férrico (CF) demonstrou eficácia na repleção das reservas de ferro e correção parcial da anemia tendo também sido observada uma redução do fósforo, hormona paratiróide (PTH) e FGF-23 (fibroblast growth factor) (Fishbane et al., 2017). Pensa-se que a melhor tolerabilidade gastrointestinal resulte da menor geração de espécies reativas de oxigénio durante o metabolismo do ferro (Lee et al., 2021). O CF foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento da anemia por défice de ferro em doentes com DRC-NDD.

Quanto ao ferro IV, o número de formulações aumentou de forma constante nos últimos anos. Agentes mais antigos, como o ferro dextrano (1974), gluconato férrico (1999) e o ferro sacarosado (2000) foram acompanhados pelo ferumoxitol em 2009. Mais recentemente, preocupações com o stress oxidativo induzido pela libertação rápida de ferro motivaram o desenvolvimento de novos agentes como a carboximaltose férrica e o ferro isomaltosido (Bazeley & Wish, 2022).

A **tabela 7** resume as principais formulações de ferro endovenoso disponíveis em Portugal.

Terapêutica da anemia na doença renal crônica – estado da arte

Formulação	Nome comercial	Dose	Ferro elementar (por comprimido/ampola)	Dosagem recomendada (comprimido/ampola)
Sulfato Ferroso	Ferro-Tardyferon	247.25 mg	75 mg	1
	Ferro-Gradumet	329.7 mg	100 mg	
Gluconato ferroso	Hemototal	300 mg/10mL	35 mg	2
Proteínosuccinato de ferro	Legofer	800 mg/15mL	40 mg	2
	Fervit			
	Fetrival			
Complexo de ferro polimaltosado	Maltofer	375 mg/5 mL	100 mg	1
	Ferrum Hausmann	357 mg	100 mg	1
		178.6 mg/ mL	50 mg	2

Tabela 6. Principais formulações de ferro oral usadas no tratamento

	Formulação	Ferro elementar (por dose)	Dosagem Standard	Máximo por administração
Formulações tradicionais	Ferro sacarosado	20 mg/mL	100-400 mg/2-90 min	300 mg/2h
	Ferro dextrano de baixo peso molecular	50 mg/mL	100 mg/2 min	1000 mg/1-4h
Novas formulações	Carboximaltose férrica	30 mg/mL	500-1000 mg/6-15min	500-1000 mg/6-15 min
	Ferro isomaltosido	100 mg/mL	20 mg/kg/15 min	20 mg/kg/15 min

Tabela 7. Principais formulações de ferro intravenoso usadas no tratamento

Efeitos adversos das diferentes formulações de ferro

O principal efeito adverso do ferro oral são os sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, obstipação e alteração da cor das fezes) que associados ao déficit de absorção pelos níveis elevados de hepcidina na DRC levam à diminuição da tolerância e eficácia desta via de administração (Treatment of Iron Deficiency in Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease (CKD)- UptoDate, n.d.).

Os efeitos adversos relacionados com o ferro IV incluem reações alérgicas (incluindo anafilaxia) e reações não alérgicas, como urticária autolimitada, palpitações, tonturas e espasmos no pescoço e costas (Treatment of Iron Deficiency in Dialysis Patients - UpToDate, n.d.).

A causa destas reações não está totalmente descrita, mas pode envolver mecanismos imunitários e/ou estar relacionada com a libertação de ferro livre e reativo para a circulação com indução de stress oxidativo (Kerry Willis et al., 2012).

Estas reações ocorreram mais frequentemente com o ferro dextrano de alto peso molecular – uma das primeiras preparações de ferro disponíveis na prática clínica.

Com a introdução de formulações IV mais seguras de nova geração (ferumoxitol, ferro isomaltosido e carboximaltose férrica) as preparações de ferro dextrano foram amplamente substituídas. O melhor perfil de segurança destas formulações deve-se à existência de um complexo ferro-hidrato de carbono que previne a libertação rápida de ferro livre para a circulação. Para além disto, o uso de porções de hidratos de carbono com menor atividade imunogénica reduz o risco de reações de hipersensibilidade graves (Bazeley & Wish, 2022; Lee et al., 2021).

Contudo, apesar de estas reações não serem frequentes, as *guidelines* da KDIGO recomendam atenção para a existência de possíveis reações à infusão com monitorização do doente durante 60 minutos após a infusão IV (Kerry Willis et al., 2012).

Estas novas formulações têm taxas reduzidas de anafilaxia em comparação com o ferro dextrano, no entanto continuam a existir outras preocupações:

- 1- Sobrecarga de ferro;
- 2- Risco infeccioso;
- 3- Stress oxidativo (Blumenstein et al., 2021).

A sobrecarga de ferro representa uma condição de alto teor de ferro corporal associada a sinais de disfunção orgânica presumivelmente causada por excesso de ferro. De forma a avaliar se a suplementação crônica de ferro leva a um aumento da deposição de ferro nos tecidos, foram avaliados 119 doentes com DRC-DD usando a ressonância magnética para quantificar a sobrecarga de ferro de forma não invasiva. Verificou-se que não houve nenhuma correlação significativa entre a dosagem de ferro e a deposição hepática. É ainda importante ressaltar que a cessação da suplementação IV de ferro resultou numa diminuição da deposição de ferro no fígado, sugerindo que a administração de ferro IV não resulta na sobrecarga de ferro a longo prazo (Rostoker et al., 2012).

Embora alguns estudos tenham mostrado um aumento dos depósitos de ferro ao nível do fígado, a sua relevância clínica é desconhecida e não foram observados depósitos noutros territórios. Contudo, recomenda-se que sejam evitados valores de ferritina e TSAT demasiado elevados (Cases et al., 2021).

Quanto ao risco infeccioso, como o ferro é essencial para o crescimento e proliferação da maioria dos microrganismos infecciosos, existe a preocupação de que a administração de ferro possa aumentar o risco de infeção. Assim, tem-se posto a hipótese de a administração de ferro IV ser um fator de risco potencial para o aumento do risco de infeção na DRC. Embora haja uma conexão plausível entre uso de ferro e infeção, os dados clínicos disponíveis em grande parte falham em demonstrar uma associação entre o uso de ferro IV e o risco de infeção entre pacientes com DRC (Ganz et al., 2020).

O estudo PIVOTAL, como já explicado anteriormente, foi projetado para comparar a segurança e eficácia de duas estratégias de dosagem de ferro em doentes em hemodiálise: um regime proativo de alta dosagem e um reativo de baixa dosagem. Embora o *outcome* primário fosse cardiovascular, os *outcomes* relacionados com infeção foram incluídos como *endpoints* de segurança. Concluíram que a administração de uma elevada dosagem de ferro de forma proativa não está associada a maior risco de eventos cardiovasculares major, morte e infeção quando comparada com um regime de baixa dosagem. Verificaram ainda que as taxas de infeção foram semelhantes nos dois grupos (Macdougall et al., 2019).

No entanto, um estudo realizado por X.Li et al em 13.249 doentes com DRC-DD concluiu que a administração de ferro IV em regimes mais intensos está associada a um maior risco de mortalidade e infeção (X. Li et al., 2019).

Assim, até que haja mais evidência disponível é necessária precaução na utilização de estratégias de alta dose mais agressivas que as do PIVOTAL (Babitt et al., 2021).

Consistente com as recomendações da KDIGO, continua prudente evitar o ferro IV quando perante uma infeção sistémica ativa. A necessidade de administrar ferro IV raramente é urgente e pode ser adiada até a infeção diminuir, evitando o risco hipotético de exacerbação da infecção aguda (Ganz et al., 2020).

No que diz respeito ao stress oxidativo, apesar de o ferro IV poder causar oxidação de proteínas, oxidação lipídica e em alguns estudos elevadas doses de ferro IV serem associadas a uma maior taxa de mortalidade na população em diálise ainda não há evidência que a administração de ferro promova aterosclerose, *remodelling* arterial ou doença cardiovascular (Cases et al., 2021).

### 3. Estabilizadores do HIF

Os estabilizadores do HIF (também conhecidos como *hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors [HIF-PHIs]*) constituem uma nova classe farmacológica para o tratamento de anemia. Como referido anteriormente, o HIF é um heterodímero composto por 2 subunidades: HIF- $\alpha$  sensível ao oxigénio e subunidade HIF- $\beta$  expressa constitutivamente. Em condições normais, a subunidade HIF- $\alpha$  é rapidamente degradada pela proteína PHD (Vecchio & Minutolo, 2021).

À semelhança do que acontece em condições de hipóxia, estes fármacos vão estabilizar o HIF- $\alpha$  inibindo reversivelmente a atividade catalítica da enzima PHD. Assim, a subunidade HIF- $\alpha$  transloca-se para o núcleo e forma um heterodímero com HIF- $\beta$ . O heterodímero liga-se a elementos de resposta à hipóxia e induz a expressão de genes-alvo específicos, incluindo o da EPO e outros genes relacionados com a absorção e transporte do ferro. Distinguem-se dos clássicos AEE, uma vez que não ativam diretamente o receptor de eritropoetina, mas estimulam a produção de eritropoetina endógena a partir dos rins e, em menor grau, do fígado (Vecchio & Minutolo, 2021).

Os estabilizadores do HIF não só estimulam a produção de EPO, como também optimizam o metabolismo do ferro através da regulação da expressão de proteínas como Dmt1 e Dcytb- duas proteínas essenciais para a absorção de ferro no duodeno- transferrina, receptor da transferrina, ceruloplasmina e heme-oxigenase 1, que é crítica para a reciclagem de ferro dos eritrócitos fagocitados (Sakashita et al., 2019). Além disso, os estabilizadores do HIF estão associados a níveis reduzidos de hepcidina e, assim, aumentam a absorção e utilização de ferro. O mecanismo pelo qual inibem a hepcidina não é completamente compreendido, mas pensa-se que esteja relacionado com a libertação de eritroferrona pelas células eritróides durante a eritropoiese. Alguns estudos também sugeriram que o aumento da expressão da transferrina pode inibir a expressão da hepcidina. Este efeito no metabolismo do ferro traduz-se nos

parâmetros analíticos conforme observado em diversos ensaios clínicos (Hasegawa et al., 2018; Srole & Ganz, 2021).

Até ao presente momento foram desenvolvidas e testadas em humanos seis moléculas deste grupo farmacológico: daprodustat, desidustat, enarodustat, molidustat, roxadustat e vadadustat. Todos estes fármacos se administram por via oral apresentando tempos de semi-vida distintos o que condiciona esquemas posológicos próprios (variam de diários a três ministrações semanais). Recentemente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) autorizou a utilização do roxadustat para o tratamento de adultos com anemia sintomática associada à DRC na União Europeia e a FDA aprovou a utilização do daprodustat nos doentes com DRC-DD. Outras moléculas foram já aprovadas nos EUA estando a China e o Japão na vanguarda com autorização para a utilização clínica de um maior número de fármacos da classe (J. Li et al., 2023; Ogawa et al., 2023).

### Eficácia na correção da anemia

A avaliação global dos ensaios publicados demonstrou que os estabilizadores do HIF são superiores ao placebo e não inferiores aos AEE no incremento dos valores de hemoglobina e na capacidade de manter a sua concentração quer em doentes com DRC-DD quer em doentes com DRC-NDD.

Entre os fármacos estudados, destacam-se três moléculas pela dimensão dos ensaios assim como pela exigência metodológica imposta para se aferir a segurança cardiovascular.

A **tabela 7** resume os principais ensaios clínicos com estabilizadores do HIF.

Roxadustat: uma análise agrupada de quatro estudos de fase 3 randomizados que comparavam roxadustat com AEE (epoetina-alfa ou darbepoetina) em doentes com DRC-DD concluiu que o roxadustat foi não inferior aos AEE nos *endpoints* de eficácia (alteração da hemoglobina em relação ao valor basal e proporção de doentes que atingiram resposta da hemoglobina). Uma outra análise realizada por Provenzano et al

englobou três estudos que compararam o roxadustat com placebo em doentes com DRC-NDD. Concluíram que o roxadustat foi mais eficaz que o placebo no aumento da hemoglobina nestes doentes, assim como diminuiu a taxa de transfusões (Barratt et al., 2021; Provenzano et al., 2021).

Daprodustat: os estudos ASCEND-ND (*Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor Daprodustat-Non-Dialysis*) e ASCEND-D (*Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor Daprodustat-Dialysis*) compararam o uso do daprodustat versus AEE para o tratamento da anemia, tendo incluído 3.872 e 1487 doentes, respetivamente. Demonstraram que o daprodustat foi tão eficaz quanto a darbepoetina alfa no aumento e manutenção dos níveis de hemoglobina (Singh, Carroll, McMurray, et al., 2021; Singh, Carroll, Perkovic, et al., 2021).

Vadadustat: avaliado no ensaio INNO2VATE (*Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis*) que integrou 3923 doentes com DRC-DD. O fármaco demonstrou não inferioridade comparativamente com a darbepoetina-alfa no que diz respeito à correção e manutenção das concentrações de hemoglobina. No estudo PRO2TECT (*Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD*) realizado em doentes com DRC-NDD, o vadadustat demonstrou não inferioridade no que diz respeito à resposta hematológica (Chertow et al., 2021; Eckardt et al., 2021).

A destacar que os valores de hemoglobina alvo para correção foram balizados pela experiência anterior com os AEE não se procurando a sua normalização. Neste sentido, os objetivos atuais do valor de hemoglobina são os mesmos já definidos para os AEE.

### Impacto no metabolismo do ferro

De acordo com o referido anteriormente, experimentalmente, a estabilização do HIF demonstrava impacto no metabolismo do ferro. Os resultados dos ensaios clínicos vão

de encontro a este efeito (com a ressalva que o estudo da cinética do ferro não foi um *outcome* primário em nenhum dos ensaios).

Uma metanálise que incluiu 12 estudos, envolvendo 1.382 doentes mostrou que, em comparação com placebo, os estabilizadores do HIF diminuíram os valores da TSAT, ferritina e hepcidina e aumentaram a CTFF sem alterar os níveis de ferro sérico apesar do aumento da eritropoiese. Esses resultados sugerem que os estabilizadores do HIF podem promover a utilização de ferro e dado os seus efeitos consistentes de forma individual no metabolismo do ferro parece ser um efeito de classe (J. Li et al., 2021).

Por fim, alguns estudos clínicos demonstraram que os estabilizadores do HIF dependem menos do ferro intravenoso no tratamento da anemia por DRC comparativamente com os AEE. Isto sugere que o tratamento com estabilizadores do HIF pode evitar ou reduzir a necessidade de ferro IV, reduzindo potencialmente a exposição aos efeitos adversos e sugerindo um melhor controlo do processo inflamatório (Besarab et al., 2016).

### Segurança e efeitos pleiotrópicos

A ativação farmacológica do HIF tem implicação fisiológica para lá da estimulação da eritropoiese (com a produção de EPO e otimização do metabolismo do ferro). Esta via participa de forma crítica em mecanismos associados à angiogénese, proliferação e diferenciação celulares, inflamação e metabolismo celular. A modulação de algumas destas vias pode ter efeitos benéficos muito para além do controlo da anemia, contudo, o risco de importantes efeitos secundários também se levanta (Sanghani & Haase, 2019).

#### 1. *Outcomes* cardiovasculares

Perante a experiência anterior com os AEE do aumento de eventos cardiovasculares para determinados valores de hemoglobina, as agências reguladoras demonstraram-se particularmente exigentes no estudo destes novos fármacos.

Os dados relativos a este campo diferem de acordo com a população estudada.

Nos **doentes com DRC-NDD** a informação varia dependendo do ensaio e das margens de não inferioridade aplicadas.

A análise de não inferioridade do roxadustat comparada a AEE ou placebo que inicialmente tinha demonstrado não inferioridade em relação ao risco de eventos adversos cardiovasculares major (MACE) não é clara quando se utilizam as margens aplicadas nos ensaios com o vadadustat e daprodustat (Ku et al., 2023; Provenzano et al., 2021).

Relativamente ao vadadustat nos doentes com DRC-NDD a análise primária para MACE não cumpriu a não inferioridade para a margem pré-definida quando comparado com AEE. O primeiro MACE ocorreu em 382 de 1.739 doentes (22,0%) no grupo do vadadustat e em 344 de 1.732 pacientes (19,9%) no grupo da darbepoetina alfa (Hazard ratio (HR) 1,17; IC 95% 1,01–1,36), não cumprindo a margem de não inferioridade pré-estabelecida de 1.25. Uma subanálise demonstrou um aumento de risco para MACE regional, não comprovado nos EUA. (Chertow et al., 2021).

Relativamente ao daprodustat os dados também não são robustos, baseando-se em subanálises (Singh, Carroll, Perkovic, et al., 2021).

Desta forma, existe uma opinião generalista de que os estabilizadores falharam em demonstrar de forma robusta um nível de não inferioridade para MACE em doentes com DRC-NDD quando comparados a placebo e AEE.

Uma avaliação distinta aparece no subgrupo de **doentes com DRC-DD** onde existe consenso entre os diversos ensaios em cumprirem a não inferioridade até ao primeiro MACE.

No estudo ASCEND-D o primeiro MACE ocorreu em 374 de 1.487 pacientes (25,2%) no grupo sob daprodustat e em 394 de 1.477 pacientes (26,7%) no grupo que recebeu AEE

(HR 0.93, IC 95% 0,81–1,07) durante um acompanhamento médio de 2,5 anos tendo demonstrado não inferioridade (Singh, Carroll, Perkovic, et al., 2021) .

Numa análise agrupada que comparou o roxadustat com AEE, o *hazard ratio* para o tempo até ao primeiro MACE foi de 1,09 (IC 95%, 0,95–1,26), consistente com não inferioridade de acordo com a margem de não inferioridade pré-especificada de 1.3 (Barratt et al., 2021).

Também o estudo INNO2VATE (*Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis*) que integrou 3923 doentes com DRC-DD concluiu que o vadadustat demonstrou não inferioridade comparativamente com a darbepoetina-alfa no que diz respeito à segurança cardiovascular (Eckardt et al., 2021).

## 2. *Eventos tromboembólicos, incluindo trombose do acesso vascular*

Os estabilizadores do HIF associaram-se a maior risco de eventos trombóticos comparativamente aos AEE e ao placebo. A sua presença foi mais notória com o roxadustat com análises posteriores a demonstrarem a sua associação à rápida subida dos valores de hemoglobina, no entanto, não se encontra esclarecido se a utilização de doses inferiores de fármaco e uma subida mais controlada destes valores pode reverter o efeito observado. Outra explicação para este aumento de risco é baseada na interferência do HIF na coagulação, em particular, com o aumento da expressão do inibidor do ativador do plasminogénio (Ku et al., 2023; Liu et al., 2023).

## 3. *Hipertensão*

Estudos laboratoriais sugeriram um melhor controlo do perfil tensional com os estabilizadores do HIF (dose-dependente), no entanto nos ensaios realizados de fase 3 não foram observadas variações relevantes no perfil tensional (Ku et al., 2023; T. Tanaka & Eckardt, 2018).

#### 4. *Metabolismo lipídico*

Outro potencial efeito dos HIF-PHI está relacionado com o metabolismo lipídico. Estudos de fase 3 mostraram que o tratamento com roxadustat foi associado a níveis mais baixos de colesterol LDL (Provenzano et al., n.d.; Shutov et al., 2021).

O daprodustat também demonstrou diminuir os níveis de colesterol no estudo ASCEND-D e no estudo ASCEND-ND (Singh, Carroll, McMurray, et al., 2021; Singh, Carroll, Perkovic, et al., 2021). No entanto, nos doentes tratados com vadadustat e molidustat não foram observadas alterações óbvias nos valores de colesterol. Assim, o significado clínico do efeito de certos estabilizadores do HIF no metabolismo lipídico permanece por esclarecer (Hu et al., 2021; J. Li et al., 2023b; Yamamoto et al., 2021).

#### 5. *Progressão da doença renal*

A ativação do HIF apresenta efeitos vantajosos em estudos experimentais realizados em contexto de lesão renal aguda com necrose tubular. O seu efeito em modelos de DRC não parece ser tão consistente. Nos estudos de fase 3 com o daprodustat e vadadustat não se verificou benefício na progressão da doença renal. No ensaio com o roxadustat em DRC-NDD existiu uma tendência para um declínio mais acentuado da função renal. A informação apresentada é variada, contudo, os ensaios não foram desenhados para o estudo desta variável devendo prosseguir a investigação neste sentido (Ku et al., 2023).

#### 6. *Risco de malignidade*

Tendo em conta o papel do HIF na adaptação à hipóxia, desde o início do seu estudo que surgiu a preocupação com a hipótese teórica da promoção no desenvolvimento de determinados tumores.

Uma vez que os tumores têm um crescimento muito rápido com incapacidade de desenvolver um adequado suprimento sanguíneo, estão muitas vezes expostos à hipóxia. Alguns estudos sugerem que as células tumorais usam a sinalização HIF para

sobreviver em condições hipóxicas. Por exemplo, o HIF ativa a transcrição de VEGF, que é importante para a ativação e proliferação das células endoteliais, resultando num aumento da angiogénese e, conseqüentemente, num aumento da entrega de oxigénio às células tumorais (Hasegawa et al., 2018).

No entanto, vários ensaios clínicos têm demonstrado não haver uma diferença significativa nos níveis de VEGF sérico entre os doentes que receberam estabilizadores do HIF e os do grupo controlo (placebo ou AEE) quer em doentes com DRC-NDD quer naqueles sob diálise (Akizawa, Nangaku, Yamaguchi, Arai, Koretomo, Maeda, et al., 2019; Akizawa, Nangaku, Yamaguchi, Arai, Koretomo, Matsui, et al., 2019; Pergola et al., 2016).

Nos ensaios de fase 3, nomeadamente no estudo ASCEND-ND a morte relacionada com neoplasias e a progressão tumoral ou recidiva foi mais comum nos doentes que realizaram daprodustat (3.7 vs 2.5%, RR 1.47; CI: 1.03-2.10) (Singh, Carroll, McMurray, et al., 2021).

Análises posteriores atenuaram o risco encontrado. Contudo, apesar de não existir um risco claro e concordante entre os diversos ensaios, a vigilância deverá ser mantida aguardando-se os efeitos da pós utilização em grande escala, sendo recomendável evitar esta classe farmacológica em doentes com história de neoplasia (Ku et al., 2023).

#### *7. Retinopatia diabética e degenerescência macular da idade*

A promoção da angiogénese através do aumento da transcrição do VEGF regulada pelo HIF, em teoria, agravaria a retinopatia diabética e a degenerescência macular da idade.

Nangaku et al avaliou 299 doentes com DRC-NDD incluindo doentes com retinopatia diabética, edema macular e degeneração macular associada à idade que foram randomizados para receber daprodustat ou epoetina beta de forma a avaliar a segurança e eficácia do daprodustat. Concluíram que os efeitos adversos oculares ocorreram em 3% dos doentes em ambos os grupos de tratamento, não havendo, portanto, uma diferença significativa (Nangaku, Hamano, et al., 2021).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

Um estudo de fase 3 que avaliou 323 doentes randomizados num rácio de 1:1 para receber vadadustat ou darbepoetina alfa mostrou que os episódios de hemorragia retiniana ocorreram mais frequentemente no grupo do vadadustat (9,9%) do que no grupo da darbepoetina alfa (6,2%). No entanto, não se verificaram alterações significativas nos valores de VEGF dos doentes com hemorragia retiniana e, portanto, os investigadores não consideraram que a maior incidência de hemorragia retiniana fosse causada pelos fármacos (Nangaku, Kondo, et al., 2021).

Assim, nos ensaios realizados esta informação não se comprovou até ao momento. Contudo, como os dados são inconclusivos, recomenda-se que quando um doente refere alterações durante o tratamento com estabilizadores do HIF, seja realizada uma avaliação oftalmológica precoce (J. Li et al., 2023).

Em conclusão, os estabilizadores do HIF surgem como uma classe recente, ainda em estudo, com potenciais vantagens como por exemplo:

- Apresentação por via oral, que pode ser conveniente em alguns grupos de doentes;
- Melhoria da cinética do ferro e da sua utilização na eritropoiese, particularmente do ferro oral que poderá ser mais eficaz nos contextos em que existe maior estado inflamatório;
- Ausência de efeito hipertensivo;
- Melhoria do perfil lipídico.

Contudo, potenciais desvantagens deverão ser tidas em conta, nomeadamente: dificuldade em monitorizar a adesão numa terapêutica oral, experiência clínica francamente inferior às restantes terapêuticas, potencial de agravamento de neoplasia e de retinopatia. Desta forma torna-se necessário continuar uma investigação mais aprofundada da sua segurança a longo prazo.

## Terapêutica da anemia na doença renal crônica – estado da arte

N		Intervenção	Outcome primário	Resultados	Segurança
PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS, ROCKIES	4714	Roxadustat vs Epoetina-alfa/Darbeпоetina-alfa	Variação do valor de Hb ao fim de 28-36 semanas	Roxadustat demonstrou não inferioridade comparativamente com o AEE	Roxadustat foi não inferior ao AEE no tempo até ao 1º MACE (HR 1.09, 95% IC: 0.95-1.26)
	4277	Roxadustat vs placebo	Variação do valor da Hb ao fim de 28-52 semanas	Demonstrada superioridade comparativamente com placebo. Os doentes tratados com Roxadustat versus placebo mostraram uma alteração média da Hb de 1.9 versus 0.2 g/dl (95% IC: 1.7 - 1.8). Observou-se ainda uma diminuição da necessidade de transfusões no grupo sob Roxadustat vs placebo (5% vs 15%, respetivamente, HR 0.26; 95% IC: 0.21-0.32)	Demonstrada não inferioridade nos outcomes de segurança CV - MACE (HR: 1.10; 95% CI: 0.96 to 1.27), MACE + (HR: 1.07; 95% CI, 0.94 to 1.21) e mortalidade
ASCEND-ND	3872	Daprodustat vs Darbeпоetina-alfa	Variação média do valor da Hb ao fim de 28-52 semanas	Daprodustat foi tão eficaz quanto a darbeпоetina no aumento e manutenção dos níveis de hemoglobina. A variação média no nível de Hb desde a linha de base foi de 0.74 g/dL no grupo sob daprodustat e 0.66 g/dL no grupo da darbeпоetina alfa (diferença 0.08g/dL; 95% IC: 0.03- 0.13)	Demonstrada não inferioridade do Daprodustat. Um primeiro MACE ocorreu em 19,5% no grupo sob daprodustat vs 19,2% no grupo sob darbeпоetina alfa (HR 1.03; 95% IC: 0.89-1.19).
ASCEND-D	2964	Daprodustat vs Darbeпоetina-alfa	Variação média do valor da Hb ao fim de 28-52 semanas	Demonstrada não inferioridade comparativamente com darbeпоetina-alfa. A variação média do nível de Hb foi de 0.28 g/dL no grupo sob daprodustat e 0.10 g/dL no grupo sob AEE (diferença 0,18 g/dL; IC: 0,12 a 0,24)	Demonstrada não inferioridade do Daprodustat. Um primeiro MACE ocorreu em 25,2% no grupo sob daprodustat vs 26,7% no grupo sob darbeпоetina alfa (HR 0,93; 95% IC: 0,81-1,07).
INNOVATE	3923	Vadadustat vs Darbeпоetina-alfa	Variação média do valor da Hb ao fim de 24-36 semanas	Foi demonstrada não inferioridade comparativamente com darbeпоetina-alfa. A variação média do nível de Hb foi de 1.26g/dL no grupo sob vadadustat vs 1.58 g/dL no grupo sob darbeпоetina-alfa (diferença -0.31 g/dL, 95% IC: -0.53 até -0.10)	Vadadustat demonstrou não inferioridade comparativamente com AEE. Um primeiro MACE ocorreu em 18,2% vs 19,3% no grupo sob vadadustat vs darbeпоetina alfa, respetivamente (HR: 0,96; 95% IC: 0,83-1,11).
PROTECT	1751	Vadadustat vs Darbeпоetina-alfa	Variação média do valor da Hb ao fim de 24-36 semanas	Foi demonstrada não inferioridade comparativamente com darbeпоetina-alfa. A variação média do nível de Hb foi de 1.43g/dL no grupo sob vadadustat vs 1.38 g/dL no grupo sob darbeпоetina-alfa (diferença 0.05 g/dL, 95% IC: -0.04-0.15)	Vadadustat não demonstrou não inferioridade comparativamente com darbeпоetina-alfa. Um primeiro MACE ocorreu em 22% vs 19,9% no grupo sob vadadustat vs darbeпоetina alfa, respetivamente (HR 1.17, 95% IC: 1.01 - 1.36).

**Tabela 8:** Resumo dos principais estudos clínicos com estabilizadores do HIF.

AEE: agentes estimuladores da eritropoiese; ; ALPS:*Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Requiring Dialysis*; ANDES:*Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients*; OLYMPUS: *Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis*; ASCEND-D: *Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase*

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

*Inhibitor Daprodustat–Dialysis*; ASCEND-ND: *Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor Daprodustat-Non-Dialysis*; Hb: Hemoglobina; HIMALAYAS: *Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis*; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança ;INNO2VATE: *Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis*; PRO2TECT: *Vadadustat in Patients with Anemia and Non–Dialysis-Dependent CKD*; MACE: Major adverse cardiovascular event ; PYRENEES: *Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis* ; ROCKIES: *Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis* ; SIERRAS: *A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure*

### 4. Novas estratégias terapêuticas

Várias novas estratégias para o tratamento da anemia associada à DRC estão atualmente sob investigação em ensaios clínicos, incluindo moduladores da atividade da hepcidina, inibição do GATA-2, terapia génica com a EPO e também os conhecidos inibidores do SGLT2 (*Sodium-glucose co-transporter-2*).

Conforme discutido anteriormente, o metabolismo do ferro está desregulado em doentes com DRC e sendo a hepcidina um regulador chave do metabolismo do ferro, a estratégia de diminuir a hepcidina foi recentemente proposta como uma opção terapêutica promissora. Essas descobertas levaram à exploração de terapêuticas direcionadas ao metabolismo do ferro, como inibidores da hepcidina, anticorpos anti-IL-6 e outros anti-inflamatórios biológicos [inibição de BMP6 (*Bone Morphogenetic Protein 6*), SMAD (*Suppressor of Mothers against Decapentaplegic*] (Macdougall, 2008).

O GATA-2 é um fator de transcrição que inibe a expressão da EPO no fígado e nos rins, que é estimulado por algumas das conhecidas citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 ou TNF- $\alpha$ . Assim, tal como os fármacos que estabilizam o HIF causam um aumento na síntese de EPO, aqueles capazes de bloquear o sistema GATA podem agir de forma semelhante (Macdougall, 2008).

A terapia génica com EPO tem a vantagem teórica de libertar uma quantidade pequena, mas contínua de EPO na circulação, no entanto tem ainda uma série de problemas, como a imunogenicidade e a dificuldade de ajustar a quantidade exata de

## Terapêutica da anemia na doença renal crônica – estado da arte

EPO necessária para corrigir a anemia e manter um nível de expressão de EPO adequado para promover a eritropoiese a longo prazo (Locatelli & Del Vecchio, 2008).

Quanto aos inibidores do SGLT2, o seu efeito no aumento do hematócrito pode ser decorrente da diminuição do volume plasmático causada pelo seu efeito diurético ou pode ser devido ao aumento eritropoiese (por aumento da produção de EPO e/ou ativação do HIF-2 $\alpha$ ) (Qu et al., 2021).

Estas novas moléculas que têm sido desenvolvidas com a capacidade de estimular a eritropoiese por mecanismos diferentes dos AEE atuais têm demonstrado resultados promissores, no entanto são necessários ensaios clínicos mais avançados para avaliar o seu papel na prática clínica.

## Conclusão

A anemia é uma das principais complicações da DRC, impactando negativamente a qualidade de vida dos doentes.

A etiologia da anemia nestes doentes é multifatorial, resultando principalmente de uma combinação da diminuição da produção de EPO, diminuição do tempo de vida dos eritrócitos e deficiência de ferro.

Atualmente, o *standard* de tratamento são os AEE e a suplementação com ferro, que têm demonstrado eficácia em aumentar os níveis de hemoglobina e reduzir a necessidade de transfusões de sangue. No entanto, o uso de AEE acarreta certos riscos, como hipertensão, trombose e aumento da mortalidade e, portanto, o seu uso deve ter em conta os potenciais riscos e efeitos colaterais requerendo uma monitorização cuidadosa.

Com a progressão do conhecimento, têm surgido novas terapêuticas como os estabilizadores do HIF que demonstraram um perfil de segurança e eficácia favorável com potencial para redução do uso de AEE, o que pode ser particularmente benéfico para doentes com resistência. No entanto, são necessárias investigações adicionais para entender a sua segurança e a eficácia a longo prazo, bem como a sua dosagem ideal e uso em combinação com as terapêuticas atualmente existentes.

Assim, apesar da disponibilidade de várias opções terapêuticas, o controlo ideal da anemia associada à DRC requer uma abordagem individualizada tendo em consideração o estado geral de saúde do doente, comorbilidades e a função renal. Além disso, a monitorização dos níveis de hemoglobina e o ajuste regular dos planos de tratamento são cruciais para um tratamento bem-sucedido.

É então importante que a investigação continue no sentido de descobrir as abordagens de tratamento mais seguras e eficazes assim como terapêuticas inovadoras que possam melhorar os resultados para este grupo de doentes.

**Agradecimentos:**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Edgar Almeida por ter aceite, de forma célere e receptiva ser o meu orientador neste trabalho final. Ao Dr. Luís Falcão, os meus sinceros agradecimentos, pela disponibilidade, motivação e conhecimentos transmitidos ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço ainda à minha família, especialmente aos meus pais e irmão pelo apoio, compreensão e paciência ao longo deste percurso. Também não posso deixar de agradecer aos meus amigos mais próximos, em especial à Margarida Carrasqueira, pelos conselhos, disponibilidade e constante motivação.

## Bibliografia:

- Aapro, M., Beguin, Y., Bokemeyer, C., Dicato, M., Gascón, P., Glaspy, J., Hofmann, A., Link, H., Littlewood, T., Ludwig, H., Österborg, A., Pronzato, P., Santini, V., Schrijvers, D., Stauder, R., Jordan, K., & Herrstedt, J. (2018). Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 29, iv96–iv110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758>
- Aapro, M., Jelkmann, W., Constantinescu, S. N., & Leyland-Jones, B. (2012). Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. In *British Journal of Cancer* (Vol. 106, Issue 7, pp. 1249–1258). <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.42>
- Agarwal, R., Kusek, J. W., & Pappas, M. K. (2015). A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney International*, 88(4), 905–914. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.163>
- Akizawa, T., Nangaku, M., Yamaguchi, T., Arai, M., Koretomo, R., Maeda, K., Miyazawa, Y., & Hirakata, H. (2019). Enarodustat, Conversion and Maintenance Therapy for Anemia in Hemodialysis Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial Followed by Long-Term Trial. *Nephron*, 143(2), 77–85. <https://doi.org/10.1159/000500487>
- Akizawa, T., Nangaku, M., Yamaguchi, T., Arai, M., Koretomo, R., Matsui, A., & Hirakata, H. (2019). A placebo-controlled, randomized trial of enarodustat in patients with chronic kidney disease followed by long-term trial. *American Journal of Nephrology*, 49(2), 165–174. <https://doi.org/10.1159/000496929>
- Ann Liebert, M., & Jelkmann, W. (1998). Proinflammatory Cytokines Lowering Erythropoietin Production. In *JOURNAL OF INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH* (Vol. 18).
- Astor, B. C., Coresh, J., Heiss, G., Pettitt, D., & Sarnak, M. J. (2006). Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*, 151(2), 492–500. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.055>
- Atkinson, M. A., & Warady, B. A. (2018). Anemia in chronic kidney disease. In *Pediatric Nephrology* (Vol. 33, Issue 2, pp. 227–238). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3663-y>
- Awan, A. A., Walther, C. P., Richardson, P. A., Shah, M., Winkelmayr, W. C., & Navaneethan, S. D. (2021). Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(1), 129–136. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFZ192>
- Ayus, J. C., Go, A. S., Valderrabano, F., Verde, E., De Vinuesa, S. G., Achinger, S. G., Lorenzo, V., Arieff, A. I., & Luño, J. (2005). Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney International*, 68(2), 788–795. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00458.x>
- Babitt, J. L., Eisenga, M. F., Haase, V. H., Kshirsagar, A. V., Levin, A., Locatelli, F., Małyszko, J., Swinkels, D. W., Tarng, D. C., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayr, W. C., Drüeke, T. B., Abu-Alfa, A. K., Afsar, B., Pai, A. B., Besarab, A., Moore, G. B., Casadevall, N., ... Wolf, M. (2021). Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International*, 99(6), 1280–1295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.020>

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2010). Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 55(4), 726–741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.030>
- Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), 1631–1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
- Barratt, J., Sulowicz, W., Schömig, M., Esposito, C., Reusch, M., Young, J., & Csiky, B. (2021). Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Advances in Therapy*, 38(10), 5345–5360. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01903-7>
- Batchelor, E. K., Kapitsinou, P., Pergola, P. E., Kovesdy, C. P., & Jalal, D. I. (2020). Iron deficiency in chronic kidney disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. In *Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 31, Issue 3, pp. 456–468). American Society of Nephrology. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020213>
- Bazeley, J. W., & Wish, J. B. (2022). Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review. In *American Journal of Kidney Diseases* (Vol. 79, Issue 6, pp. 868–876). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.017>
- Besarab, A., Chernyavskaya, E., Motylev, I., Shutov, E., Kumbar, L. M., Gurevich, K., Chan, D. T. M., Leong, R., Poole, L., Zhong, M., Saikali, K. G., Franco, M., Hemmerich, S., Yu, K. H. P., & Neff, T. B. (2016). Roxadustat (FG-4592): Correction of anemia in incident dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(4), 1225–1233. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030241>
- Blumenstein, I., Shanbhag, S., Langguth, P., Kalra, P. A., Zoller, H., & Lim, W. (2021). Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects—hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 20, Issue 7, pp. 757–769). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1912010>
- Cases, A., Coll, E., & Collado, S. (2009). Anemia en la insuficiencia renal crónica y sus implicaciones cardiovasculares. *Medicina Clínica*, 132, 38–42. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(09\)70961-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(09)70961-3)
- Cases, A., Puchades, M. J., de Sequera, P., Quiroga, B., Martin-Rodriguez, L., Gorriz, J. L., & Portolés, J. (2021). Ferroterapia en el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica no en diálisis: perspectiva del grupo de anemia de la S.E.N. *Nefrología*, 41(2), 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.003>
- Chertow, G. M., Pergola, P. E., Farag, Y. M. K., Agarwal, R., Arnold, S., Bako, G., Block, G. A., Burke, S., Castillo, F. P., Jardine, A. G., Khawaja, Z., Koury, M. J., Lewis, E. F., Lin, T., Luo, W., Maroni, B. J., Matsushita, K., McCullough, P. A., Parfrey, P. S., ... Eckardt, K.-U. (2021). Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *New England Journal of Medicine*, 384(17), 1589–1600. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035938>
- Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline.* (2021). [www.nice.org.uk/guidance/ng203](http://www.nice.org.uk/guidance/ng203)
- Coyne, D. W., Kapoian, T., Suki, W., Singh, A. K., Moran, J. E., Dahl, N. V., & Rizkala, A. R. (2007). Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(3), 975–984. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091034>

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Dallaglio, G., Law, E., & Means, R. T. (2006). Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*, 107(7), 2702–2704. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2854>
- Drüeke, T. B., Locatelli, F., Clyne, N., Eckardt, K.-U., Macdougall, I. C., Tsakiris, D., Burger, H.-U., & Scherhag, A. (2006). Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. In *n engl j med* (Vol. 20, Issue 16). [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Eckardt, K.-U., Agarwal, R., Aswad, A., Awad, A., Block, G. A., Bacci, M. R., Farag, Y. M. K., Fishbane, S., Hubert, H., Jardine, A., Khawaja, Z., Koury, M. J., Maroni, B. J., Matsushita, K., McCullough, P. A., Lewis, E. F., Luo, W., Parfrey, P. S., Pergola, P., ... Chertow, G. M. (2021). Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*, 384(17), 1601–1612. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2025956>
- Farinha, Nunes, A. R., Mairos, J., & Fonseca, C. (2022). Anemia in Chronic Kidney Disease: The State of the Art. *Acta Medica Portuguesa*, 35(10), 758–764. <https://doi.org/10.20344/amp.17284>
- Fernanda Águas, G., Nunes, E., Capela, E., Faustino, F., Lourenço Reis, J., Martinho, M., Geraldina Castro, M., João Carvalho, M., Nogueira Martins, N., & Graduada Sénior, A. (2019). Guidelines/Normas de Orientação Clínica 56. In *Acta Obstet Ginecol Port* (Vol. 13, Issue 1).
- Fishbane, S. (2021). Anemia management: a historical perspective. In *Kidney International Supplements* (Vol. 11, Issue 1, pp. 3–7). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.004>
- Fishbane, S., & Berns, J. S. (2005). Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. In *Kidney International* (Vol. 68).
- Fishbane, S., Block, G. A., Loram, L., Neylan, J., Pergola, P. E., Uhlig, K., & Chertow, G. M. (2017). Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(6), 1851–1858. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101053>
- Fishbane, S., & Spinowitz, B. (2018). Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(3), 423–435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>
- Fishbane Steven. (2010). A279\_2010\_marFishbane\_S67to\_S73. 16.
- Gafter-Gvili, A., Schechter, A., & Rozen-Zvi, B. (2019). Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. In *Acta Haematologica* (Vol. 142, Issue 1, pp. 44–50). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000496492>
- Ganz, T., Aronoff, G. R., Gaillard, C. A. J. M., Goodnough, L. T., Macdougall, I. C., Mayer, G., Porto, G., Winkelmayer, W. C., & Wish, J. B. (2020). Iron Administration, Infection, and Anemia Management in CKD: Untangling the Effects of Intravenous Iron Therapy on Immunity and Infection Risk. In *Kidney Medicine* (Vol. 2, Issue 3, pp. 341–353). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.01.006>
- Gutiérrez, O. M. (2021). Treatment of Iron Deficiency Anemia in CKD and End-Stage Kidney Disease. In *Kidney International Reports* (Vol. 6, Issue 9, pp. 2261–2269). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.020>
- Hanna, R. M., Streja, E., & Kalantar-Zadeh, K. (2021). Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. In *Advances in Therapy* (Vol. 38, Issue 1, pp. 52–75). Adis. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6>

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Hasegawa, S., Tanaka, T., & Nangaku, M. (2018). Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 27(5), 331–338. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000431>
- Hazzan, A. D., Shah, H. H., Hong, S., Sakhiya, V., Wanchoo, R., & Fishbane, S. (2014). Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer. In *Kidney International* (Vol. 86, Issue 1, pp. 34–39). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.528>
- Henke, M., Laszig, R., Rube, C., Schäfer, U., Haase, K.-D., Schilcher, B., Mose, S., Beer, K. T., Burger, U., Dougherty, C., & Frommhold, H. (2003). Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 362(9392), 1255–1260. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14567-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14567-9)
- Hira Shaikh;, Muhammad F. Hashmi;, & Narothama R. Aeddula. (n.d.). *Anemia Of Chronic Renal Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf*. Retrieved April 20, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
- Hougen, I., Collister, D., Bourrier, M., Ferguson, T., Hochheim, L., Komenda, P., Rigatto, C., & Tangri, N. (2018). Safety of intravenous iron in dialysis: A systematic review and meta-analysis. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 13, Issue 3, pp. 457–467). American Society of Nephrology. <https://doi.org/10.2215/CJN.05390517>
- Hu, X., Xie, J., & Chen, N. (2021). Hypoxia-Inducible Factor-Proline Hydroxylase Inhibitor in the Treatment of Renal Anemia. *Kidney Diseases*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000510587>  
*In Brief*. (n.d.). <http://diabetesjournals.org/spectrum/article-pdf/21/1/12/557034/12.pdf>
- Kapoian, T., O'Mara, N. B., Singh, A. K., Moran, J., Rizkala, A. R., Geronemus, R., Kopelman, R. C., Dahl, N. V., & Coyne, D. W. (2008). Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(2), 372–379. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050606>
- Keane, W. F., Brenner, B. M., De Zeeuw, D., Grunfeld, J. P., McGill, J., Mitch, W. E., Ribeiro, A. B., Shahinfar, S., Simpson, R. L., Snapinn, S. M., & Toto, R. (2003). The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. *Kidney International*, 63(4), 1499–1507. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x>
- Kerry Willis, Michael Cheung, & Sean Slifer. (2012). *OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. <http://www.kidney-international.org>
- Kirkpantur, A., Kahraman, S., Yilmaz, R., Arici, M., Altun, B., Erdem, Y., Yasavul, U., & Turgan, C. (n.d.). The Effects of Maintenance Recombinant Human Erythropoietin Therapy on Ambulatory Blood Pressure Recordings: Conventional, Doppler, and Tissue Doppler Echocardiographic Parameters. In *Artificial Organs* (Vol. 29, Issue 12). Blackwell Publishing, Inc.
- Koulouridis, I., Alfayez, M., Trikalinos, T. A., Balk, E. M., & Jaber, B. L. (2013). Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A metaregression analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(1), 44–56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.014>

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Koury, M. J., & Haase, V. H. (2015). Anaemia in kidney disease: Harnessing hypoxia responses for therapy. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 11, Issue 7, pp. 394–410). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.82>
- Kovesdy, C. P., Davis, J. R., Duling, I., & Little, D. J. (2022). Prevalence of anaemia in adults with chronic kidney disease in a representative sample of the United States population: analysis of the 1999–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Kidney Journal*. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac240>
- Ku, E., Del Vecchio, L., Eckardt, K.-U., Haase, V. H., Johansen, K. L., Nangaku, M., Tangri, N., Waikar, S. S., Więcek, A., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., Wheeler, D. C., Afsar, B., Akizawa, T., Anker, S. D., Arici, M., Babitt, J. L., Barratt, J., ... Wong, M. G. (2023). Novel Anemia Therapies in CKD: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.05.009>
- Lee, K. H., Ho, Y., & Tarng, D. C. (2021). Iron therapy in chronic kidney disease: Days of future past. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 3, pp. 1–20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22031008>
- Li, J., Haase, V. H., & Hao, C.-M. (2023). Updates on Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors in the Treatment of Renal Anemia. *Kidney Diseases*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000527835>
- Li, J., Xie, Q. H., You, L., Xu, N. X., & Hao, C. M. (2021). Effects of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors on iron regulation in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anemia: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, 163. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105256>
- Li, X., Cole, S. R., Kshirsagar, A. V., Fine, J. P., Stürmer, T., & Brookhart, M. A. (2019). Safety of dynamic intravenous iron administration strategies in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(5), 728–737. <https://doi.org/10.2215/CJN.03970318>
- Liu, J., Yang, F., Waheed, Y., Li, S., Liu, K., & Zhou, X. (2023). The role of roxadustat in chronic kidney disease patients complicated with anemia. In *Korean Journal of Internal Medicine* (Vol. 38, Issue 2, pp. 147–156). Korean Association of Internal Medicine. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.318>
- Locatelli, F., Bárány, P., Covic, A., De Francisco, A., Del Vecchio, L., Goldsmith, D., Hörl, W., London, G., Vanholder, R., & Van Biesen, W. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. In *Nephrology Dialysis Transplantation* (Vol. 28, Issue 6, pp. 1346–1359). <https://doi.org/10.1093/ndt/gft033>
- Locatelli, F., & Del Vecchio, L. (2008). Optimizing the management of renal anemia: Challenges and new opportunities. *Kidney International*, 74(SUPPL. 111). <https://doi.org/10.1038/ki.2008.525>
- Locatelli, F., Fishbane, S., Block, G. A., & MacDougall, I. C. (2017). Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. In *American Journal of Nephrology* (Vol. 45, Issue 3, pp. 187–199). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000455166>
- Macdougall, I. C. (2008). Novel erythropoiesis-stimulating agents: A new era in anemia management. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 3, Issue 1, pp. 200–207). <https://doi.org/10.2215/CJN.03840907>

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Maccougall, I. C., Bock, A. H., Carrera, F., Eckardt, K. U., Gaillard, C., Van Wyck, D., Roubert, B., Nolen, J. G., & Roger, S. D. (2014). FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(11), 2075–2084. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu201>
- Maccougall, I. C., White, C., Anker, S. D., Bhandari, S., Farrington, K., Kalra, P. A., McMurray, J. J. V., Murray, H., Tomson, C. R. V., Wheeler, D. C., Winearls, C. G., & Ford, I. (2019). Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 380(5), 447–458. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810742>
- Menon, V., Gul, A., & Sarnak, M. J. (2005). Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney International*, 68(4), 1413–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x>
- Metivier, F., Marchais, S. J., Guerin, A. P., Pannier, B., & London, G. M. (2000). Nephrology Dialysis Transplantation Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. In *Nephrol Dial Transplant*.
- Mikhail, A., Brown, C., Williams, J. A., Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., Isaac, H., & Bhandari, S. (2017). Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0688-1>
- MORENO, F., SANZ-GUJARDO, D., LÓPEZ-GÓMEZ, J. M., JOFRE, R., VALDERRÁBANO, F., & Nephrology, for the S. C. R. P. Q. of L. S. G. of the S. S. of. (2000). Increasing the Hematocrit Has a Beneficial Effect on Quality of Life and Is Safe in Selected Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(2). [https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2000/02000/Increasing\\_the\\_Hematocrit\\_Has\\_a\\_Beneficial\\_Effect.16.aspx](https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2000/02000/Increasing_the_Hematocrit_Has_a_Beneficial_Effect.16.aspx)
- Muchnik, E., & Kaplan, J. (2011). HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia. In *Expert Opinion on Investigational Drugs* (Vol. 20, Issue 5, pp. 645–656). <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.566861>
- Musio, F. (2020). Revisiting the treatment of anemia in the setting of chronic kidney disease, hematologic malignancies, and cancer: perspectives with opinion and commentary. *Expert Review of Hematology*, 13(11), 1175–1188. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1830371>
- Nakhoul, G., & Simon, J. F. (2016). Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(8). <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15065>
- Nangaku, M., & Eckardt, K. U. (2006). Pathogenesis of Renal Anemia. *Seminars in Nephrology*, 26(4), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.06.001>
- Nangaku, M., Hamano, T., Akizawa, T., Tsubakihara, Y., Nagai, R., Okuda, N., Kurata, K., Nagakubo, T., Jones, N. P., Endo, Y., & Cobitz, A. R. (2021). Daprodustat Compared with Epoetin Beta Pegol for Anemia in Japanese Patients Not on Dialysis: A 52-Week Randomized Open-Label Phase 3 Trial. *American Journal of Nephrology*, 52(1), 26–35. <https://doi.org/10.1159/000513103>
- Nangaku, M., Kondo, K., Kokado, Y., Ueta, K., Kaneko, G., Tandai, T., Kawaguchi, Y., & Komatsu, Y. (2021). Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(7), 1779–1790. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020091311>
- Natole, A., Esarab, B., Line, W. K., Olton, B., Rowne, E. K. B., Oan, J., Grie, C. E., Issenson, L. R. N., Kamoto, O. M. O., Teve, S., Chwab, J. S., Avid, D., & Oodkin, A. G. (1998). *THE EFFECTS OF NORMAL AS*

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

COMPARED WITH LOW HEMATOCRIT VALUES IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASE WHO ARE RECEIVING HEMODIALYSIS AND EPOETIN A BSTRACT Background In patients with end-stage renal dis.

- Ogawa, C., Tsuchiya, K., & Maeda, K. (2023). Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
- Olone, E. L., Hodson, E. M., Nistor, I., Bolognani, D., Webster, A. C., & Craig, J. C. (2019). Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007857.pub3>
- O'Mara, N. B. (2008). Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum*, 21(1), 12–19. <https://doi.org/10.2337/diaspect.21.1.12>
- Panwar, B., & Gutiérrez, O. M. (2016). Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 36, Issue 4, pp. 252–261). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.002>
- Pereira, A. A., & Sarnak, M. J. (2003). Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. In *Kidney International* (Vol. 64).
- Pergola, P. E., Spinowitz, B. S., Hartman, C. S., Maroni, B. J., & Haase, V. H. (2016). Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney International*, 90(5), 1115–1122. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.019>
- Pfeffer, M. A., Burdmann, E. A., Chen, C.-Y., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., Eckardt, K.-U., Feyzi, J. M., Ivanovich, P., Kewalramani, R., Levey, A. S., Lewis, E. F., McGill, J. B., McMurray, J. J. V., Parfrey, P., Parving, H.-H., Remuzzi, G., Singh, A. K., Solomon, S. D., & Toto, R. (2009). A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 361(21), 2019–2032. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0907845>
- Portolés, J., Martín, L., Broseta, J. J., & Cases, A. (2021). Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
- Poster, Encontro Renal 2021
- Provenzano, R., Shutov, E., Eremeeva, L., Korneyeva, S., Poole, L., Saha, G., Bradley, C., Eyassu, M., Besarab, A., Leong, R., Liu, C. S., Neff, T. B., Szczech, L., & Yu, K.-H. P. (n.d.). *Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab051/6149078>
- Provenzano, R., Szczech, L., Leong, R., Saikali, K. G., Zhong, M., Lee, T. T., Little, D. J., Houser, M. T., Frison, L., Houghton, J., & Neff, T. B. (2021). Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD pooled results of three randomized clinical trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(8), 1190–1200. <https://doi.org/10.2215/CJN.16191020>
- Przybyszewska, J., & Zekanowska, E. (2014). The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. In *Przegląd Gastroenterologiczny* (Vol. 9, Issue 4, pp. 208–213). Termedia Publishing House Ltd. <https://doi.org/10.5114/pg.2014.45102>

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Qu, W., Yao, L., Liu, X., Xu, T., & Tian, B. (2021). Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.630820>
- Revicki, D. A., Brown, R. E., Feeny, D. H., Henry, D., Teehan, B. P., Rudnick, M. R., & Benz, R. L. (n.d.). *Health-Related Quality of Life Associated With Recombinant Human Erythropoietin Therapy for Predialysis Chronic Renal Disease Patients*.
- Rossert, J., & Froissart, M. (2006). Role of Anemia in Progression of Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 26(4), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.05.004>
- Rostoker, G., Griuncelli, M., Loridon, C., Couprie, R., Benmaadi, A., Bounhiol, C., Roy, M., MacHado, G., Janklewicz, P., Drahi, G., Dahan, H., & Cohen, Y. (2012). Hemodialysis-associated Hemosiderosis in the Era of Erythropoiesis-stimulating Agents: A MRI Study. *American Journal of Medicine*, 125(10). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.015>
- Sanghani, N. S., & Haase, V. H. (2019). Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. In *Advances in Chronic Kidney Disease* (Vol. 26, Issue 4, pp. 253–266). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.004>
- Shepshelovich, D., Rozen-Zvi, B., Avni, T., Gafter, U., & Gafter-Gvili, A. (2016). Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(5), 677–690. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.018>
- Shih, H. M., Wu, C. J., & Lin, S. L. (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. In *Journal of the Formosan Medical Association* (Vol. 117, Issue 11, pp. 955–963). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.03.017>
- Shutov, E., Sułowicz, W., Esposito, C., Tataradze, A., Andric, B., Reusch, M., Valluri, U., & Dimkovic, N. (2021). Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(9), 1629–1639. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab057>
- Singh, A. K., Carroll, K., McMurray, J. J. V., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., Lopes, R. D., Macdougall, I. C., Obrador, G. T., Waikar, S. S., Wanner, C., Wheeler, D. C., Więcek, A., Blackorby, A., Cizman, B., Cobitz, A. R., Davies, R., DiMino, T. L., Kler, L., ... Perkovic, V. (2021). Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2313–2324. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113380>
- Singh, A. K., Carroll, K., Perkovic, V., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., Lopes, R. D., Macdougall, I. C., Obrador, G. T., Waikar, S. S., Wanner, C., Wheeler, D. C., Więcek, A., Blackorby, A., Cizman, B., Cobitz, A. R., Davies, R., Dole, J., Kler, L., ... McMurray, J. J. V. (2021). Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2325–2335. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113379>
- Singh, A. K., Szczech, L., Tang, K. L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M., & Reddan, D. (n.d.). *Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease A BS TR AC T*. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Solomon, S. D., Uno, H., Lewis, F., Eckardt, K.-U., Lin, J., Burdmann, E. A., De Zeeuw, D., Ivanovich, P., Levey, A. S., Parfrey, P., Remuzzi, G., Singh, A. K., Toto, R., Huang, F., Rossert, J., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Divi-Sion, R. (2010). Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes A bs tr ac t. In *N Engl J Med* (Vol. 363).

## Terapêutica da anemia na doença renal crónica – estado da arte

- Srole, D. N., & Ganz, T. (2021). Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 236, Issue 7, pp. 4888–4901). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.30247>
- Szcezech, L. A., Barnhart, H. X., Inrig, J. K., Reddan, D. N., Sapp, S., Califf, R. M., Patel, U. D., & Singh, A. K. (2008). Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- $\alpha$  dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney International*, 74(6), 791–798. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.295>
- Tanaka, M., Komaba, H., & Fukagawa, M. (2018). Emerging Association Between Parathyroid Hormone and Anemia in Hemodialysis Patients. In *Therapeutic Apheresis and Dialysis* (Vol. 22, Issue 3, pp. 242–245). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12685>
- Tanaka, T., & Eckardt, K. U. (2018). HIF Activation Against CVD in CKD: Novel Treatment Opportunities. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 38, Issue 3, pp. 267–276). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.02.006>
- Toft, G., Heide-Jørgensen, U., van Haalen, H., James, G., Hedman, K., Birn, H., Christiansen, C. F., & Thomsen, R. W. (2020). Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. *Journal of Nephrology*, 33(1), 147–156. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00652-9>
- Tonia, T., Mettler, A., Robert, N., Schwarzer, G., Seidenfeld, J., Weingart, O., Hyde, C., Engert, A., & Bohlius, J. (2012). Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2012, Issue 12). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5>
- Treatment of iron deficiency in dialysis patients - UpToDate.* (n.d.). Consultado em Abril 2023.
- Treatment of iron deficiency in patients with nondialysis chronic kidney disease (CKD)- UptoDate.* (n.d.). Consultado em Abril 2023.
- Van Haalen, H., Jackson, J., Spinowitz, B., Milligan, G., & Moon, R. (2020). Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: Analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01746-4>
- Vecchio, L. Del, & Minutolo, R. (2021). ESA, iron therapy and new drugs: Are there new perspectives in the treatment of anaemia? In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 4, pp. 1–16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10040839>
- Wish, J. B. (2020). Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness and Adverse Outcomes: Guilty as Charged? In *Kidney Medicine* (Vol. 2, Issue 5, pp. 526–528). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.08.002>
- Wright, D. G., Wright, E. C., Narva, A. S., Noguchi, C. T., & Eggers, P. W. (2015). Association of erythropoietin dose and route of administration with clinical outcomes for patients on hemodialysis in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(10), 1822–1830. <https://doi.org/10.2215/CJN.01590215>
- Wu, H. H. L., & Chinnadurai, R. (2022). Erythropoietin-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Patients Living with Chronic Kidney Disease. *Kidney Diseases*, 8(2), 103–114. <https://doi.org/10.1159/000521162>

## Terapêutica da anemia na doença renal crônica – estado da arte

- Yamamoto, H., Nobori, K., Matsuda, Y., Hayashi, Y., Hayasaki, T., & Akizawa, T. (2021). Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in ESA-Naive Nondialysis Patients: A Randomized, Phase 3 Trial. *American Journal of Nephrology*, 52(10–11), 871–883. <https://doi.org/10.1159/000518071>
- Yilmaz, M. I., Solak, Y., Covic, A., Goldsmith, D., & Kanbay, M. (2011). Renal anemia of inflammation: The name is self-explanatory. In *Blood Purification* (Vol. 32, Issue 3, pp. 220–225). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000328037>