

Anemia da Doença Renal Crónica: O Estado da Arte

Anemia in Chronic Kidney Disease: The State of the Art



Ana FARINHA^{1,2}, António ROBALO NUNES^{1,3}, João MAIROS^{1,4}, Cândida FONSECA^{1,5,6}
 Acta Med Port 2022 Oct;35(10):758-764 • <https://doi.org/10.20344/amp.17284>

RESUMO

O envelhecimento populacional tem-se traduzido no aumento de prevalência de doenças crónicas como a doença renal crónica. A anemia é uma das complicações mais frequentes da doença renal crónica, com impacto não só na qualidade de vida como no prognóstico do doente e nos custos associados. O conhecimento nesta área terapêutica tem aumentado de forma significativa: desde o aparecimento da eritropoietina recombinante em 1989, passando pelo uso de doses crescentes de ferro parentérico e, mais recentemente, a novas moléculas como os inibidores do *hypoxia-inducible factor*. Os autores pretendem rever, de uma forma pragmática, o estado da arte da anemia associada à doença renal crónica, desde a epidemiologia, à fisiopatologia, ao diagnóstico e ao tratamento.

Palavras-chave: Anemia/diagnóstico; Anemia/tratamento farmacológico; Anemia, Iron-Deficiency; Doença Renal Crónica/complicações; Inibidores de Prolil-Hidrolase/uso terapêutico

ABSTRACT

The aging of the population has led to an increased prevalence of chronic diseases such as chronic kidney disease. Anemia is one of the most frequent complications of chronic kidney disease, with an impact not only on the quality of life but also on the patient's prognosis and associated costs. Knowledge in this therapeutic area has increased significantly: from the appearance of recombinant erythropoietin in 1989, through the use of increasing doses of parenteral iron and, more recently, to new molecules such as *hypoxia-inducible factor* inhibitors. The aim of this article is to present a pragmatic review of the state of the art in the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of anemia associated with chronic kidney disease.

Keywords: Anemia/diagnosis; Anemia/drug therapy; Anemia, Iron-Deficiency; Prolyl-Hydroxylase Inhibitors/therapeutic use; Renal Insufficiency, Chronic/complications

INTRODUÇÃO

Em 1827, Bright mencionou pela primeira vez a relação entre a presença de anemia e a doença renal,¹ mas o papel do rim na produção de eritropoietina (EPO)² demorou mais de um século a ser descrito. Em 1985 surgiram as primeiras publicações sobre a clonagem do gene da eritropoietina^{3,4} e apenas quatro anos depois é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) a primeira eritropoietina recombinante (rEPO) para tratamento da anemia associada à doença renal crónica (DRC). Ainda que esta molécula tenha criado a expectativa de uma cura definitiva da anemia da DRC, estudos posteriores vieram mostrar que a esperança que se depositou foi defraudada por um aumento do número de eventos adversos. Este artigo pretende rever, de forma prática, a fisiopatologia da anemia associada à doença renal crónica, o diagnóstico diferencial, as atuais abordagens terapêuticas e perspetivas futuras.

Definição de anemia da doença renal crónica

Define-se anemia como a diminuição de eritrócitos no sangue. Esta redução pode ser avaliada pela medição direta dos eritrócitos ou pela redução da concentração de hemoglobina ou hematócrito (estes últimos mais frequente-

mente utilizados). A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu anemia no homem e na mulher como valores de hemoglobina (Hb) inferiores a 13 e inferiores a 12 g/dL, respetivamente.⁵ Os mesmos valores são utilizados pelas recomendações da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), as normas de orientação clínica mais utilizadas na Nefrologia em todo o mundo, para definir anemia associada à DRC.⁶ A anemia da DRC deve-se, sobretudo, à diminuição da produção de eritrócitos e à diminuição da sobrevivência dos mesmos, sendo habitualmente normocítica e normocrómica. Outras causas podem contribuir para a sua presença ou agravamento, como a deficiência de ferro - também muito habitual na DRC - e, neste caso, pode haver microcitose associada. Estas características serão fundamentais no estudo e diagnóstico diferencial da anemia em doentes renais.

Fisiopatologia da anemia da doença renal crónica

A eritropoiese ocorre na medula óssea em resposta à presença de EPO. Esta é sintetizada sobretudo nas células intersticiais peritubulares dos rins, e em pequena quantidade no fígado. O estímulo para a sua produção é a hipóxia. A diminuição da oxigenação sanguínea induz inibição

1. Anemia Working Group Portugal. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Nefrologia. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal.

3. Serviço de Imuno-hemoterapia. Hospital das Forças Armadas. Lisboa. Portugal.

4. Serviço de Ginecologia-Obstetrícia. Hospital da Força Aérea Portuguesa. Lisboa Portugal.

5. Clínica de Insuficiência Cardíaca. Serviço de Medicina III. Hospital de S. Francisco Xavier. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

6. NOVA Medical School. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ana Farinha. alpfarinha@gmail.com

Recebido/Received: 08/10/2021 - **Aceite/Accepted:** 09/06/2022 - **Publicado Online/Published Online:** 15/07/2022 - **Publicado/Published:** 03/10/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



da hidroxilação da subunidade alfa do fator de transcrição genética *hypoxia inducible factor* (HIF) que assim entra no núcleo celular, promovendo a transcrição de vários genes entre os quais os da EPO.⁷ Na DRC, o número de células renais produtoras de EPO está diminuído, o que resulta na produção inadequada de EPO em resposta a estímulos hipóxicos e dá origem ao desenvolvimento de anemia. Os valores de eritropoietina estão muitas vezes dentro da faixa considerada normal, mas inferiores ao expectável para o grau de anemia. No que diz respeito à semivida dos eritrócitos, esta também está diminuída pelo ambiente urémico e inflamatório associado à DRC. O aumento de citocinas pró-inflamatórias, muito comum em doenças crónicas como a DRC, estimula a produção de hepcidina no fígado. A hepcidina é o principal regulador do metabolismo do ferro, atuando através do bloqueio da absorção de ferro no intestino e promovendo o seu sequestro nos macrófagos, diminuindo assim a sua disponibilidade para a síntese do heme (Fig. 1).⁸

Epidemiologia e impacto da anemia da doença renal crónica

A anemia é uma complicação muito frequente na presença de DRC, com grande impacto na sobrevida e qualidade de vida do doente. O problema é mais frequente quanto mais grave é o estágio da DRC (Fig. 2), sendo que no estágio 5 afeta até 95% dos doentes.⁹

A presença de anemia associa-se à duplicação do risco

de morte por todas as causas¹⁰ e ao aumento de eventos cardiovasculares, em comparação com doentes renais crónicos sem anemia.¹¹ Está ainda associada a maior progressão da DRC até ao estágio terminal.¹² O mecanismo pelo qual isto ocorre não está completamente estabelecido, não se podendo inferir se a anemia contribui como fator independente para a lesão renal ou se é apenas um marcador de gravidade da doença renal existente.

Além de conferir pior prognóstico, a anemia associa-se a também a perda de qualidade de vida.¹³

Em termos sociais e económicos, a presença de anemia associa-se ainda ao aumento dos custos globais com a doença renal, decorrentes dos tratamentos e das hospitalizações, que são muito mais frequentes nos doentes com anemia.¹⁴

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

As manifestações clínicas da anemia da DRC são inespecíficas e em tudo sobreponíveis às de outras causas de anemia: fadiga, fraqueza, toracalgia, alterações do padrão do sono, taquicardia ou dispneia.

O diagnóstico passa pela confirmação laboratorial do valor diminuído de hemoglobina com volume globular médio e concentração globular de hemoglobina mantidas (anemia normocítica normocrómica). A abordagem diagnóstica é semelhante ao estudo de qualquer quadro de anemia (Fig. 3) porque o diagnóstico de anemia da doença renal crónica acaba por ser um diagnóstico que implica

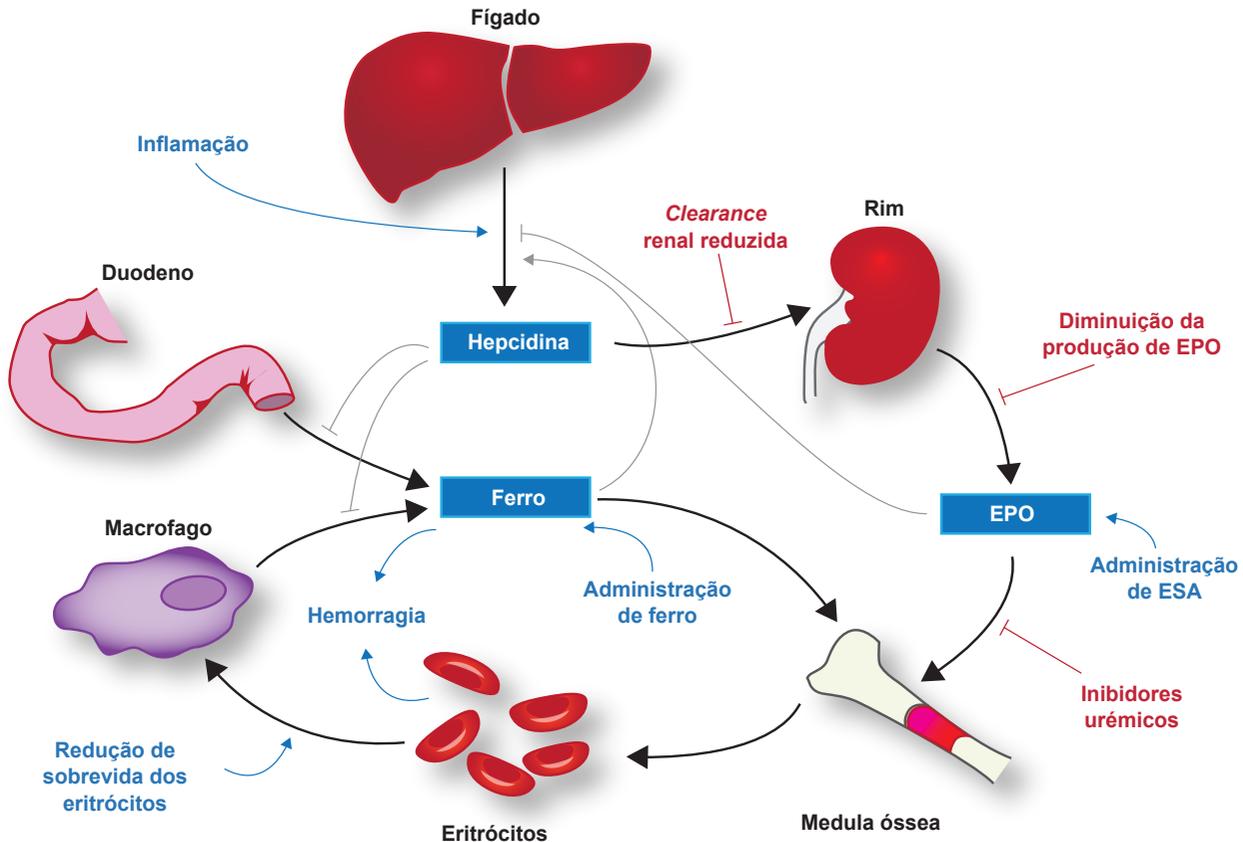


Figura 1 – Fisiopatologia da anemia da DRC
EPO: eritropoietina endógena, ESA: estimulador da eritropoiese

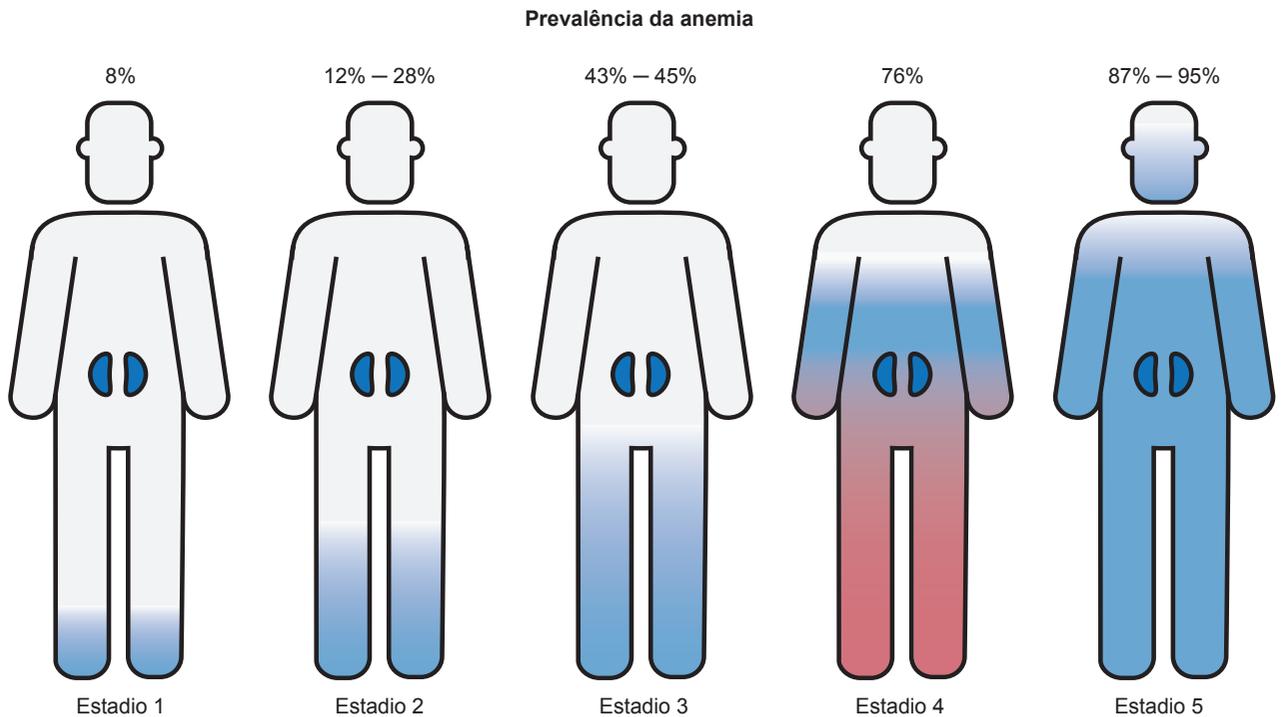


Figura 2 – Prevalência da anemia por estadio da DRC

exclusão de outras causas.¹⁵ O doseamento dos valores de EPO é dispensável, uma vez que, conforme descrito na fisiopatologia, estes encontram-se frequentemente dentro dos limites da normalidade. A ferropénia é uma causa frequente de agravamento de qualquer anemia, e, portanto, a avaliação dos parâmetros do metabolismo do ferro e a sua correção são fundamentais. No diagnóstico de anemia associada à DRC, é relevante atender à desproporção entre a disfunção renal ligeira (estádios iniciais) e gravidade da anemia, o que deve levar a equacionar outras causas que

devem ser excluídas (perdas de sangue, défices de hemáticos, patologia da medula óssea).¹⁵

Estado da arte no tratamento da anemia da doença renal crónica

O tratamento da anemia associada à DRC tem evoluído ao longo do último meio século. Desde a terapêutica de suporte com transfusões sanguíneas, passando pelos androgénios, a tecnologia avançou no sentido de encontrar soluções cada vez mais próximas da fisiologia humana.

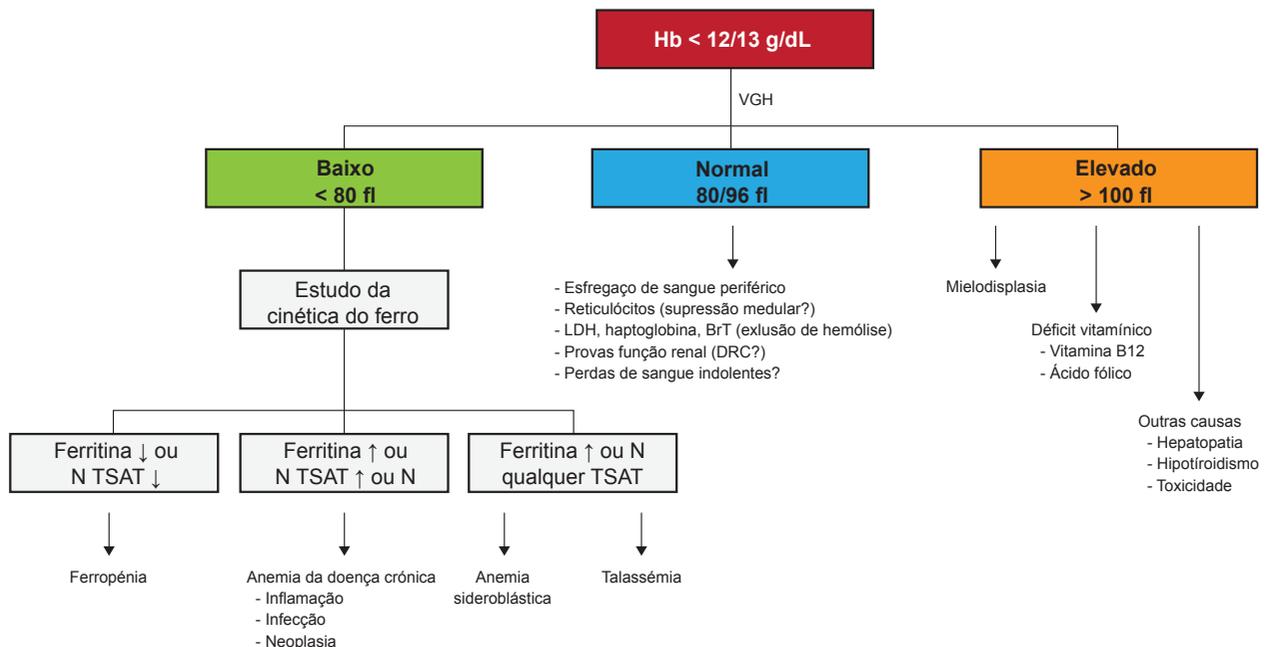


Figura 3 – Diagnóstico diferencial da anemia da DRC

Assim, surgiu a eritropoietina recombinante e mais recentemente os inibidores das HIF. A ferropénia, cuja importância terá sido inicialmente descurada, também tem sido alvo do tratamento nos nossos dias.

EPO recombinante

Até 1989, o tratamento da anemia na DRC consistia na administração periódica de transfusões de concentrado eritrocitário e terapêutica com androgénios. A descoberta e clonagem da rEPO criou a ilusão de que se conseguiria substituir o fator 'em falta' para uma eritropoiese eficaz e deste modo se curaria a anemia da DRC. A primeira molécula aprovada pela FDA e pela EMA foi a epoetina α e, um ano mais tarde, a epoetina β . A via de administração é parentérica - via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC) - com necessidade de administração duas a três vezes por semana, sendo a semivida mais prolongada na via SC. Ainda assim, o incómodo desta prescrição levou ao desenvolvimento de rEPO com semividas mais longas: as de segunda geração - darbepoietina α - exigindo apenas administração semanal ou quinzenal e as de terceira geração - metoxi-polietilenoglicol epoetina β [Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA)] - com administração mensal, estas últimas sem diferença de semivida em relação à via parentérica de administração. Surgiram ainda no mercado moléculas biossimilares como a epoetina ζ a epoetina e a epoetina α biossimilar.

O facto é que a fisiopatologia desta situação clínica é complexa e os estudos que avaliaram o efeito da eritropoietina recombinante vieram reforçá-lo. Após a aprovação e introdução da rEPO no mercado, Besarab *et al*¹⁶ publicaram o primeiro estudo aleatorizado que avaliava os efeitos da correção da anemia da DRC em doentes em diálise com insuficiência cardíaca ou cardiopatia isquémica. O estudo foi precocemente suspenso pelo aumento de eventos cardiovasculares (aumento da mortalidade e enfarte agudo do miocárdio) e de trombose do acesso vascular, nos doentes do braço de normalização da hemoglobina. Em 2006 foram publicados mais dois estudos aleatorizados que apontavam o mesmo cenário em doentes em pré-diálise: o estudo CHOIR (também precocemente suspenso pelo aumento de eventos cardiovasculares)¹⁷ e o estudo CREATE.¹⁸ Corrigir a hemoglobina com epoetina para valores acima de 11 g/dL associava-se a aumento de eventos cardiovasculares. Estes resultados foram definitivamente re-confirmados em 2009 quando foi publicado o estudo TREAT,¹⁹ que avaliava os efeitos da correção da anemia em doentes diabéticos em pré-diálise com uma rEPO de segunda geração (darbepoietina alfa). Numa avaliação de mais de 4000 doentes aleatorizados para receber darbepoietina alfa com o

intuito de atingir um valor de hemoglobina alvo de 13 g/dL ou uso de placebo, ambos os grupos apresentaram riscos semelhantes para os eventos compostos primários: morte/evento cardiovascular (enfarte agudo do miocárdio não fatal, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e hospitalização por isquemia miocárdica) ou morte/doença renal terminal. No entanto, houve um risco aumentado de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal.

Não foi possível estabelecer uma explicação convincente para este aumento dos eventos cardiovasculares, embora várias hipóteses tenham sido levantadas²⁰:

- A rapidez da subida da Hb, que levaria à hemoconcentração e aumento da viscosidade sanguínea e lesão endotelial;
- Um eventual efeito tóxico direto da rEPO sobre o endotélio.

Outros efeitos adversos devem ser ponderados na prescrição de rEPO. No estudo TREAT objetivou-se um aumento das mortes por causas neoplásicas - um efeito biologicamente plausível, uma vez que as células cancerígenas possuem recetores da EPO - que levou à introdução de uma advertência no seu uso em doentes com neoplasia ativa.²¹

Outra situação observada em utilizadores de epoetina α foi a aplasia eritróide pura, causada por anticorpos circulantes que neutralizam tanto rEPO como a eritropoietina nativa, induzindo uma anemia severa, apenas controlável através de transfusões sanguíneas.²²

Em 2012, as normas da KDIGO apresentavam recomendações para apenas serem prescritas rEPO após uma abordagem individualizada, de acordo com a taxa de descaída de Hb, o risco da necessidade de transfusões e a resposta à terapêutica com ferro, nos seguintes cenários:

- Em DRC em pré-diálise, para valores de Hb inferiores a 10 g/dL.
- Em DRC em diálise para valores de Hb inferiores 9 g/dL.

Enfatizou também a importância de não serem utilizadas rEPO para manter valores de Hb superiores a 11,5 g/dL e contraindicou firmemente a sua utilização para valores acima de 13 g/dL.

Para garantir estes alvos, é fundamental avaliar o doente sob rEPO até um mês após a sua introdução (subida previsível de Hb de 1 a 2 g/dL por mês) e ajustar a dose em conformidade. Se não se observar uma resposta adequada, as normas de orientação clínica da KDIGO sugerem um teto terapêutico até ao dobro da dose adequada ao peso ou dose habitual nos doentes previamente estáveis (Tabela 1).⁶

Tabela 1 – Dose inicial das diferentes rEPO por via parentérica

rEPO	Dose/peso	Frequência de administração
Epoetina	20 a 50 UI/kg (~2000 UI)	três vezes/semana
Darbepoetina	0,45 µg/kg (~20 a 30 µg) a 0,75 µg/kg	semanal - quinzenal
CERA	0,6 µg/kg (~30 a 60 µg) a 1,2 µg/kg	quinzenal - mensal

A era do ferro

A desilusão com o uso de rEPO focou as atenções em outros fatores fundamentais para a síntese de hemoglobina, entre os quais o ferro. As normas de orientação clínica da KDIGO definiram ferropenia com alvos em contexto inflamatório, ou seja, para valores de ferritina inferiores a 500 pg/dL e/ou taxa de saturação de transferrina inferior a 30% tanto para doentes em diálise como em pré-diálise.⁶ Surgiram estudos a comparar formulações orais e parentéricas, doses crescentes de ferro IV.²³ Tornou-se evidente que a suplementação com ferro, sobretudo por via IV, contornando o aumento da hepcidina inerente à condição inflamatória da DRC, permitia usar menores doses de rEPO.²⁴ Em 2016 houve mesmo a necessidade de esclarecer melhor as recomendações acerca da utilização de ferro, à luz da nova evidência científica nesta área.²⁵

Alguns dos riscos classicamente associados ao uso de doses crescentes de ferro, como a estimulação do crescimento bacteriano, o aumento do risco de infeção e toxicidade celular direta, o aumento do risco de progressão de doença aterosclerótica, de insulinoresistência por toxicidade das células β pancreáticas ou de hemocromatose secundária²⁶ foram sendo apaziguados por estudos como o PIVOTAL.²⁷

Assim, na prática clínica, um défice absoluto ou funcional de ferro deve ser corrigido. A escolha de uma formulação oral ou IV dependerá de várias condições (doente em pré-diálise/diálise peritoneal ou hemodiálise; valor de Hb, custos e recursos, etc.). É importante reconhecer que o ferro desempenha um papel essencial no metabolismo energético global do organismo pelo que, mesmo na ausência de anemia, deve ser corrigido.²⁸

Falência terapêutica

Apesar da utilização de doses crescentes de ferro e de rEPO, existem muitas situações em que a resposta à terapêutica não é a esperada. As causas são múltiplas e devem ser investigadas, pois a sua correção poderá resolver a falência terapêutica (Tabela 2).

Novos tratamentos na anemia da DRC

Apesar da exclusão das causas acima referidas de ausência de resposta (ou resposta inadequada) às terapêuticas atuais, existem situações em que se mantém a anemia não controlada. Este fenómeno traduz-se no aumento da mortalidade destes doentes e no aumento dos custos do tratamento. Assim, a pesquisa de novas moléculas levou à descoberta de agentes estabilizadores do HIF. Estes fármacos atuam inibindo a hidroxilação da subunidade α da HIF que transloca assim para o núcleo, induzindo a transcrição da EPO (Fig. 4).²⁹ O aumento da EPO induzida pelo HIF leva à diminuição da produção de hepcidina, libertando ferro para uma eritropoiese eficaz.³⁰ Por outro lado, os inibidores da HIF parecem ter também um efeito direto na absorção de ferro no intestino,³¹ aumentando assim a sua biodisponibilidade por dois mecanismos distintos. O aumento da eritropoiese endógena e promoção da biodisponibilidade

Tabela 2 – Causas de não resposta à terapêutica

Causas relacionadas com o doente
Idade
Raça
Genética
Hipotiroidismo
Comorbilidades
Diabetes <i>mellitus</i> ou insulinoresistência
Hospitalização recente
Causas relacionadas com a doença renal crónica
Perdas no circuito de hemodiálise
Síndrome inflamação-malnutrição
Doença mineral óssea
Diálise sub-ótima
Tempo em diálise
Função renal residual
Alumínio
Causas relacionadas com medicação
Não adesão à terapêutica
Bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs)
Citotóxicos
Imunossuppressores
Aplasia eritróide pura mediada por anticorpo
Causas hematológicas
Ferropenia
Perdas de sangue
Hemólise
Hemoglobinopatia
Déficit de vitamina B12 ou ácido fólico
Déficit de carnitina
Síndromes mielodisplásicas

de ferro, contornando os efeitos da inflamação, constituem a maior esperança deste novo grupo de fármacos. Existem ainda outras vantagens, tais como a administração por via oral, potencialmente benéfica não só em fase pré-dialítica ou em programa de diálise peritoneal, mas também pela maior facilidade de armazenamento e distribuição já que não requer refrigeração. No entanto, a maior expectativa diz respeito ao impacto na mortalidade cardiovascular. Apesar dos estudos preliminares não mostrarem variação no perfil tensional e se associarem a uma melhoria do perfil lipídico, não houve diferenças estatisticamente significativas nos eventos cardiovasculares.³³ Além disso, desconhecem-se ainda efeitos a longo prazo como o efeito na progressão da DRC, na promoção da carcinogénese (ou outras patologias dependentes da angiogénese, como a retinopatia diabética) e o efeito no tónus vascular.³³

Apesar de já estarem comercializadas em alguns países como o Japão,³² estas moléculas aguardam ainda aprovação pela FDA e pela EMA.

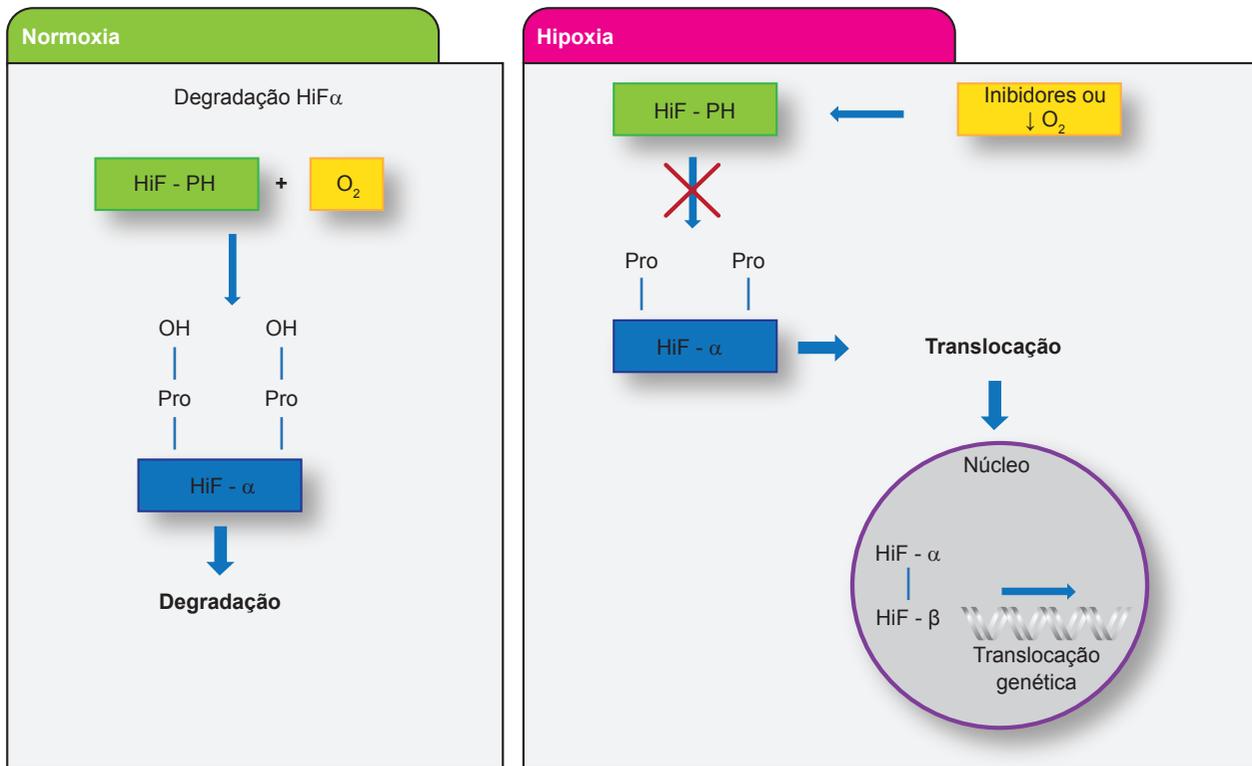


Figura 4 – Mecanismo de acção dos inibidores das HIF

CONCLUSÃO

O aumento da prevalência de DRC traduzir-se-á inevitavelmente num aumento da prevalência de anemia. Fazer o diagnóstico diferencial da causa da anemia é fundamental para tratar adequadamente o doente. O maior reconhecimento da fisiopatologia da anemia da DRC tem permitido o desenvolvimento de novas soluções terapêuticas. É muito relevante que todos os médicos que acompanham doentes renais, conheçam as indicações e recomendações de cada opção, uma vez que nenhum fármaco é isento de riscos. O estado da arte do tratamento desta condição tão comum deve começar pela correção da ferropénia, definida à luz da doença renal crónica e só depois se devem iniciar rEPO. O papel de novos fármacos como os inibidores das HIF ainda estão por definir, mas poderão vir a responder a algumas lacunas do tratamento atual, entre as quais a posologia de administração, o *bypass* ao mecanismo inibitório da inflamação crónica ou à associação entre a correção da anemia e o aumento dos eventos cardiovasculares trombóticos.

REFERÊNCIAS

- Bright R. Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. London: Longman et al; 1827.
- Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. Nature. 1957;179:633-4.
- Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature. 1985;313:806-10.
- Lin FK, Suggs S, Lin CH, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AF: Conceção do artigo.
 ARN, JM, CF: Revisão do artigo.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este artigo não recebeu qualquer apoio financeiro.

- USA. 1985;82:7580-4.
- World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva: WHO; 1968.
- Group KDIGO: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2012 279–335.
- Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. Nat Rev Nephrol. 2015;11:349–410.
- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1631–4.
- Stack AG, Alghali A, Li X, Ferguson JP, Casserly LF, Cronin CJ, et

- al. Quality of care and practice patterns in anaemia management at specialist kidney clinics in Ireland: a national study. *Clin Kidney J.* 2018;11:99-107.
10. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Dan Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2006;151:492-500.
 11. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1803-10.
 12. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RB. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66:1131-8.
 13. Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol.* 2016;17:97.
 14. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm.* 2005;11: 565-74.
 15. Maccougall IC, Eckardt KW. Anemia in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, Tonelli M, editors. *Comprehensive clinical nephrology.* Amsterdam: Elsevier; 2019.
 16. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339:584-90.
 17. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-98.
 18. Drüeke TB, Locelli F, Clyne N, Eckardt KU, Maccougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-84.
 19. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-31.
 20. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1274-82.
 21. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010;116:4045-59.
 22. Maccougall IC, Casadevall N, Locatelli F, Combe C, London GM, Di Paolo S. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:451-60.
 23. Maccougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2075-84.
 24. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy PC, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:456-46.
 25. Maccougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2016;89:28-39.
 26. Vaziri ND. Safety issues in iron treatment in CKD. *Semin Nephrol.* 2016;36:112-8.
 27. Maccougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. PIVOTAL Investigators and Committees: Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380:447-58.
 28. Guedes M. Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:2020-30.
 29. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27:331-8.
 30. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrona as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46:678-84.
 31. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonaux C. HIF-2alpha, but not HIF-1 alpha promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:1159-66.
 32. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92:306-12.
 33. Yap DY, McMahon LP, Hao CM, Hu N, Okada H, Suzuki Y, et al. Committee AH-PR Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology.* 2020;26:105-18.