

## **Avanços terapêuticos no manejo da anemia associada a doença renal crônica: uma revisão narrativa**

Therapeutic advances in the management of anemia associated with chronic kidney disease: a narrative review

Leonardo Luís Pontes da Silva  
Gilnara Fontinelle Silva Barros

### **RESUMO**

A anemia da doença renal crônica (DRC) é uma complicação comum e de grande relevância clínica, resultando em uma qualidade de vida inferior, mais hospitalizações e um risco cardiovascular elevado. O seu desenvolvimento resulta, sobretudo, da falta de eritropoetina, do desarranjo no metabolismo do ferro e da inflamação crônica contínua. Apesar de o tratamento padrão com agentes estimuladores da eritropoiese e ferro suplementar ter diminuído a necessidade de transfusões e melhorado os resultados clínicos, ainda existem limitações relacionadas à hiporresponsividade terapêutica, risco cardiovascular e necessidade de administração parenteral. Nesse contexto, novas abordagens farmacológicas estão sendo criadas, sobretudo os inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia, que funcionam ao estabilizar o fator induzível por hipóxia, promovendo a produção interna de eritropoetina e ajustando a homeostase do ferro. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, com busca estruturada na base PubMed, abarcando ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas dos últimos cinco anos. Um total de 27 artigos foram selecionados para análise. Os inibidores de Fatores induzidos por Hipóxia mostraram ser tão

eficazes quanto as terapias tradicionais para elevar e manter os níveis de hemoglobina, além de terem um efeito benéfico sobre o metabolismo do ferro, apresentando um perfil de segurança globalmente semelhante, embora estudos de seguimento a longo prazo sejam necessários para uma confirmação definitiva da segurança cardiovascular. Em suma, os recentes avanços no tratamento indicam uma possível transformação na abordagem da anemia relacionada à DRC.

## **ABSTRACT**

Anemia associated with chronic kidney disease (CKD) is a common complication of significant clinical relevance, leading to reduced quality of life, increased hospitalizations, and a higher cardiovascular risk. Its development is primarily related to erythropoietin deficiency, disturbances in iron metabolism, and persistent chronic inflammation. Although standard treatment with erythropoiesis-stimulating agents and iron supplementation has reduced the need for blood transfusions and improved clinical outcomes, important limitations remain, including therapeutic hyporesponsiveness, cardiovascular risk, and the need for parenteral administration. In this context, new pharmacological approaches have been developed, particularly hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, which act by stabilizing the hypoxia-inducible factor, thereby stimulating endogenous erythropoietin production and regulating iron homeostasis. A narrative literature review was conducted using a structured search in the PubMed database, including clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews published over the last five years. A total of 27 articles were selected for analysis. Hypoxia-inducible factor inhibitors have demonstrated efficacy comparable to traditional therapies in increasing and maintaining hemoglobin levels, in addition to showing beneficial effects on iron metabolism and presenting an overall similar safety profile. However, long-term follow-up studies are still required to definitively confirm cardiovascular safety. In conclusion, recent advances in treatment suggest a potential transformation in the management of anemia associated with CKD.

## **1. INTRODUÇÃO**

A anemia associada à doença renal crônica (DRC) constitui uma das complicações sistêmicas mais prevalentes e clinicamente relevantes dessa condição, integrando o espectro da chamada anemia da doença crônica ou anemia da inflamação. Trata-se de uma síndrome

multifatorial caracterizada, predominantemente, por anemia normocítica e normocrômica, decorrente da incapacidade do rim doente em manter adequada produção de eritropoetina (EPO), associada a distúrbios do metabolismo do ferro e à presença de inflamação crônica de baixo grau (KDIGO, 2012; BABITT; LIN, 2012). Na DRC, a progressiva perda de massa renal funcional compromete as células intersticiais peritubulares produtoras de EPO, determinando redução relativa ou absoluta da eritropoiese medular. Esse fenômeno se acentua à medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) declina, tornando-se particularmente expressivo nos estágios 4 e 5 da doença (STAUFFER; FAN, 2014).

Do ponto de vista fisiopatológico, a anemia na DRC resulta da interação complexa entre deficiência de EPO, inflamação crônica, alterações do metabolismo do ferro, redução da sobrevivência eritrocitária e efeitos inibitórios urêmicos sobre a medula óssea. A diminuição da produção de EPO representa o mecanismo central, uma vez que o rim é o principal órgão responsável por sua síntese em adultos (BABITT; LIN, 2012). A hipóxia tecidual, que em condições fisiológicas ativa o fator induzível por hipóxia (HIF) e estimula a transcrição do gene da EPO, passa a não ser adequadamente traduzida em resposta eritropoiética eficaz na DRC avançada. Paralelamente, o estado inflamatório crônico eleva a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), que induzem a síntese hepática de hepcidina. A hepcidina promove a internalização e degradação da ferroportina, reduzindo a absorção intestinal de ferro e o efluxo de ferro dos macrófagos, culminando em deficiência funcional de ferro, mesmo na presença de estoques corporais preservados (NEMETH; GANZ, 2009; BABITT; LIN, 2012). Ademais, toxinas urêmicas exercem efeito supressor sobre a medula óssea, e a sobrevivência das hemácias encontra-se reduzida em pacientes com DRC, agravando o quadro anêmico (KDIGO, 2012).

A incidência e prevalência da anemia aumentam progressivamente conforme a DRC evolui. Dados epidemiológicos demonstram que a anemia está presente em aproximadamente 15% dos pacientes no estágio 3 da DRC, podendo ultrapassar 50% nos estágios 4 e 5, com prevalência ainda maior entre indivíduos em terapia renal substitutiva (STAUFFER; FAN, 2014). Em pacientes dialíticos, a anemia é praticamente universal na ausência de tratamento específico. O diagnóstico é estabelecido com base em valores reduzidos de hemoglobina — geralmente <13 g/dL em homens e <12 g/dL em mulheres — associados à presença de DRC e exclusão de outras causas primárias de anemia (KDIGO, 2012). A avaliação laboratorial deve incluir hemograma completo, ferritina sérica,

saturação de transferrina (TSAT), níveis de vitamina B12 e ácido fólico, além de marcadores inflamatórios quando indicados. A interpretação da ferritina deve considerar seu comportamento como reagente de fase aguda, especialmente em pacientes com inflamação crônica (BABITT; LIN, 2012).

Além do impacto hematológico, a anemia associada à doença renal crônica apresenta importantes repercussões cardiovasculares. A redução crônica da concentração de hemoglobina determina diminuição da capacidade de transporte de oxigênio e induz mecanismos compensatórios hemodinâmicos, incluindo aumento do débito cardíaco, hipertrofia ventricular esquerda e remodelamento cardíaco progressivo. Esses processos contribuem para maior incidência de insuficiência cardíaca, arritmias e eventos cardiovasculares nessa população (BABITT; LIN, 2012; STAUFFER; FAN, 2014). Estudos observacionais demonstram que níveis mais baixos de hemoglobina estão associados a pior prognóstico, maior taxa de hospitalização e aumento da mortalidade em pacientes com doença renal crônica. Nesse contexto, o tratamento adequado da anemia tem sido reconhecido como componente fundamental do manejo global da DRC, contribuindo para melhora dos sintomas, da qualidade de vida e potencial redução de complicações clínicas associadas (KDIGO, 2012; STAUFFER; FAN, 2014).

O manejo terapêutico convencional da anemia na DRC baseia-se na suplementação de ferro, no uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs), como epoetina alfa e darbepoetina alfa, e, em situações selecionadas, na transfusão de concentrado de hemácias (KDIGO, 2012). A reposição de ferro intravenoso é particularmente indicada em pacientes dialíticos ou na presença de deficiência funcional de ferro, melhorando a resposta aos AEEs. Os AEEs, por sua vez, revolucionaram o tratamento ao reduzir a necessidade de transfusões e melhorar sintomas relacionados à anemia. Entretanto, ensaios clínicos demonstraram que a normalização completa da hemoglobina associa-se a maior risco de eventos cardiovasculares, hipertensão e trombose, motivo pelo qual as diretrizes recomendam alvos mais conservadores de hemoglobina (KDIGO, 2012). Além disso, parcela significativa dos pacientes apresenta hiporresponsividade aos AEEs, especialmente na presença de inflamação crônica, elevação da hepcidina, deficiência funcional de ferro ou múltiplas comorbidades, o que frequentemente exige aumento de dose e pode elevar custos e potenciais riscos. As transfusões, embora eficazes em situações de anemia grave sintomática, estão associadas a riscos como aloimunização, sobrecarga volêmica e infecções, sendo particularmente problemáticas em candidatos ao transplante renal.

Apesar desses avanços, as limitações inerentes às terapias convencionais impulsionaram o desenvolvimento de novas estratégias baseadas na compreensão mais aprofundada da fisiopatologia da anemia na DRC, especialmente no eixo hipóxia–HIF–metabolismo do ferro. Nesse contexto, destacam-se os inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia (HIF-PHIs), uma classe de agentes orais capazes de estimular a produção endógena de eritropoetina e modular a homeostase do ferro por mecanismos distintos dos estimuladores tradicionais da eritropoiese (FISHBANE et al., 2022; SINGH et al., 2021; HUANG et al., 2023). Esses fármacos representam uma potencial mudança de paradigma no manejo da anemia associada à DRC, ao atuarem de forma integrada sobre múltiplos mecanismos fisiopatológicos da síndrome, tema que será explorado detalhadamente nas seções subsequentes desta revisão.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Apesar dos avanços obtidos com agentes estimuladores da eritropoiese e suplementação de ferro, o manejo da anemia na doença renal crônica ainda enfrenta desafios clínicos relevantes, especialmente em pacientes com inflamação persistente, hiporresponsividade terapêutica e elevado risco cardiovascular. A introdução de novas abordagens farmacológicas baseadas na modulação do eixo hipóxia–HIF representa uma mudança potencial no paradigma terapêutico, ampliando as possibilidades de intervenção e suscitando questionamentos quanto à eficácia comparativa, segurança e aplicabilidade em diferentes estágios da DRC.

Nesse contexto, a sistematização crítica das evidências recentes torna-se necessária para orientar a prática clínica e apoiar decisões terapêuticas fundamentadas em dados robustos. Assim, esta revisão justifica-se pela necessidade de integrar os resultados de ensaios clínicos e meta-análises recentes, contribuindo para a atualização científica e para o aprimoramento do manejo da anemia associada à doença renal crônica.

## **3. OBJETIVOS:**

Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar os avanços terapêuticos no manejo da anemia associada à doença renal crônica, com ênfase nas evidências clínicas recentes referentes às novas estratégias farmacológicas, especialmente os inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia (HIF-PHI).

Além disso, busca discutir as perspectivas futuras no tratamento da anemia da doença renal crônica, abordando a individualização terapêutica e o potencial impacto dessas novas abordagens na prática clínica nefrológica.

#### **4. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida por meio de busca estruturada na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores “HIF inhibitors”, “chronic anemia” e “chronic kidney”, combinados com o operador booleano AND, com o objetivo de identificar publicações relacionadas ao uso de inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia no tratamento da anemia associada à doença renal crônica.

Foram incluídos ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas publicados nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra e de forma gratuita, nos idiomas inglês e espanhol.

Foram excluídos artigos duplicados, relatos de caso, publicações fora do recorte temporal estabelecido e trabalhos que não abordassem diretamente a anemia associada à doença renal crônica ou o uso de inibidores de HIF no contexto clínico.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 27 artigos foram selecionados para compor a análise final desta revisão.

#### **5. DESENVOLVIMENTO**

Nas últimas duas décadas, o manejo da anemia associada à doença renal crônica (DRC) foi sustentado principalmente pelos agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) e pela reposição de ferro. Contudo, limitações relacionadas à hiporresponsividade inflamatória, variabilidade de resposta, necessidade de administração parenteral e potenciais riscos cardiovasculares estimularam a busca por estratégias terapêuticas capazes de atuar de forma mais integrada sobre os mecanismos fisiopatológicos da síndrome.

Do ponto de vista molecular, um dos principais sistemas reguladores da eritropoiese é o eixo hipóxia–fator induzível por hipóxia (HIF). Em condições normais, as subunidades do HIF são rapidamente hidroxiladas pelas enzimas prolil-hidroxilases, o que promove sua degradação. Esse processo impede a ativação do HIF e limita a transcrição de genes sensíveis à hipóxia, incluindo o

gene da eritropoetina. Na doença renal crônica, além da redução da massa funcional renal e da produção de eritropoetina, a ativação inadequada do sistema HIF contribui para resposta eritropoiética insuficiente, agravando o quadro anêmico. Assim, a atividade persistente das prolil-hidroxilases mantém níveis reduzidos de HIF funcional, impedindo a adequada resposta adaptativa à hipóxia tecidual (HUANG et al., 2023; YANG et al., 2023).

Nesse contexto, os inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia (HIF-PHIs) emergem como a principal inovação terapêutica recente. Esses fármacos atuam por meio da inibição das enzimas prolil-hidroxilases, impedindo a degradação do HIF e promovendo sua estabilização intracelular. A ativação do HIF leva ao aumento da transcrição do gene da eritropoetina, estimula a eritropoiese endógena em níveis fisiológicos e modula favoravelmente o metabolismo do ferro, incluindo redução da hepcidina e aumento da disponibilidade de ferro para a medula óssea (HUANG et al., 2023; YANG et al., 2023; ZHENG et al., 2023). Diferentemente dos AEEs tradicionais, que promovem picos farmacológicos de eritropoetina, os HIF-PHIs induzem uma resposta mais próxima da fisiologia, além de atuarem simultaneamente sobre múltiplos eixos regulatórios envolvidos na anemia da DRC.

Os HIF-PHIs atuam por meio da estabilização do fator induzível por hipóxia (HIF), impedindo sua degradação mediada por prolil-hidroxilases. A ativação do HIF promove aumento da transcrição do gene da eritropoetina, estimula a eritropoiese endógena em níveis fisiológicos e modula favoravelmente o metabolismo do ferro, incluindo redução da hepcidina e aumento da disponibilidade de ferro para a medula óssea (HUANG et al., 2023; YANG et al., 2023; ZHENG et al., 2023). Diferentemente dos AEEs tradicionais, que promovem picos farmacológicos de EPO, os HIF-PHIs induzem uma resposta mais próxima da fisiologia, além de atuarem simultaneamente sobre múltiplos eixos regulatórios envolvidos na anemia da DRC.

Entre os agentes mais estudados destaca-se o roxadustat. No estudo ROCKIES, ensaio clínico de fase 3 envolvendo pacientes em hemodiálise, o roxadustat demonstrou não inferioridade em relação à epoetina alfa na manutenção dos níveis de hemoglobina, com perfil de segurança globalmente comparável (FISHBANE et al., 2022). Meta-análises subsequentes confirmaram sua eficácia tanto em pacientes dialíticos quanto não dialíticos, evidenciando melhora significativa da hemoglobina e redução da necessidade de ferro intravenoso (LEI; LI; WANG, 2022; LIU et al., 2021). Dados adicionais sugerem que o efeito do roxadustat pode ser menos impactado por níveis elevados de proteína C-reativa, reforçando seu potencial benefício em cenários inflamatórios (LUO et al., 2024).

O daprodustat representa outro HIF-PHI amplamente investigado. No estudo ASCEND-D, envolvendo pacientes em diálise, o fármaco demonstrou eficácia não inferior à darbepoetina quanto ao controle da hemoglobina e apresentou desfechos cardiovasculares comparáveis aos AEEs tradicionais (SINGH et al., 2021). Resultados semelhantes foram observados no ASCEND-TD, que avaliou esquema posológico três vezes por semana em pacientes em hemodiálise (COYNE et al., 2022). Meta-análises reforçam a eficácia hematológica do daprodustat em comparação à eritropoetina recombinante humana (FU et al., 2022). Estudos também vêm explorando seu papel em subgrupos específicos, como pacientes com insuficiência cardíaca associada à DRC, sugerindo impacto favorável sobre parâmetros cardiovasculares e renais, ainda que com necessidade de acompanhamento prolongado (ISO et al., 2022; FUKUTA; GOTO; KAMIYA, 2025).

O vadadustat também demonstrou eficácia no controle da anemia em pacientes dialíticos, incluindo regimes de administração intermitente, com manutenção adequada dos níveis de hemoglobina (TOKA et al., 2025). Estudos farmacocinéticos recentes reforçam perfil consistente em pacientes em hemodiálise, contribuindo para compreensão mais precisa de seu comportamento clínico (NAVARRO-GONZALES et al., 2025). Outros agentes da classe, como molidustat, também vêm sendo avaliados, com dados sugerindo boa aceitação terapêutica e satisfação do paciente em contextos não dialíticos (YAMAMOTO et al., 2023).

Meta-análises em rede que comparam diferentes HIF-PHIs entre si e com AEEs tradicionais indicam eficácia global semelhante entre os agentes quanto ao aumento da hemoglobina, com diferenças sutis em perfis de segurança e parâmetros metabólicos (CHEN et al., 2023; HUANG et al., 2023; REN et al., 2024). No que se refere ao metabolismo do ferro, evidências demonstram redução consistente dos níveis de hepcidina, aumento da saturação de transferrina e melhor mobilização do ferro corporal, tanto em pacientes dialíticos quanto não dialíticos (YANG et al., 2023; ZHENG et al., 2023; ZHANG et al., 2023). Esses efeitos reforçam o racional fisiopatológico da classe ao abordar simultaneamente deficiência relativa de EPO e disfunção da homeostase do ferro.

Quanto à segurança, revisões sistemáticas apontam perfil global comparável aos AEEs em relação a eventos adversos gerais e cardiovasculares, embora o monitoramento a longo prazo permaneça fundamental, especialmente diante de potenciais efeitos sobre trombose, hipertensão e eventos cardiovasculares maiores (CHEN et al., 2023; DAMARLAPALLY et al., 2023; TYAGI et al., 2025a; TYAGI et al., 2025b). Assim, embora os dados atuais sustentem a eficácia hematológica

da classe, a consolidação de seu papel definitivo na prática clínica depende de acompanhamento prolongado e análise contínua de desfechos duros.

De maneira geral, os HIF-PHIs representam a principal inovação terapêutica no manejo da anemia associada à DRC nas últimas décadas. Ao atuarem de forma integrada sobre eritropoiese e metabolismo do ferro, oferecem uma alternativa oral aos AEEs tradicionais e potencialmente ampliam as opções terapêuticas em pacientes com hiporresponsividade inflamatória. A incorporação dessas terapias à prática clínica deve considerar perfil individual do paciente, estágio da DRC, risco cardiovascular e disponibilidade regulatória, reforçando a importância de avaliação individualizada baseada em evidências.

## **6. CONCLUSÃO**

A anemia que ocorre na doença renal crônica continua a ser uma complicação de enorme relevância clínica, ligada a um prognóstico mais desfavorável e a um risco cardiovascular elevado. Apesar de os agentes estimuladores da eritropoiese e a suplementação de ferro terem proporcionado avanços significativos no tratamento dessa condição, as limitações referentes à hiporresponsividade inflamatória, segurança cardiovascular e a necessidade de administração parenteral destacam a urgência de opções terapêuticas que estejam mais alinhadas com a fisiopatologia da doença.

Os inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia surgem como uma nova classe de medicamentos, com eficácia similar às terapias convencionais e um efeito sinérgico sobre eritropoiese e metabolismo do ferro. Apesar dos dados atuais apoiarem seu potencial papel na prática clínica, são necessários estudos de acompanhamento de longo prazo para que se confirme definitivamente seu perfil de segurança e seu impacto em desfechos clínicos maiores. Dessa forma, as recentes descobertas parecem sinalizar uma mudança de paradigma no manejo da anemia na DRC, evidenciando a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas e fundamentadas em evidências.

## 7. REFERÊNCIAS

- BABITT, J. L.; LIN, H. Y. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 23, n. 10, p. 1631–1634, 2012.
- BARBIERI, M. et al. Efficacy of erythropoietin as a neuroprotective agent in CKD-associated cognitive dysfunction: A literature systematic review. *Pharmacological Research*, v. 203, p. 107146, 2024. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107146.
- CHEN, D. et al. Safety of HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1163908, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1163908.
- CHEN, J. et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. *Aging (Albany NY)*, v. 15, n. 6, p. 2237–2274, 2023. DOI: 10.18632/aging.204611.
- COYNE, D. W. et al. Three Times Weekly Dosing of Daprodustat versus Conventional Epoetin for Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients: ASCEND-TD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 17, n. 9, p. 1325–1336, 2022. DOI: 10.2215/CJN.00550122.
- DAMARLAPALLY, N. et al. Safety and Efficacy of Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors vs. Erythropoietin-Stimulating Agents in Treating Anemia in Renal Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus*, v. 15, n. 10, e47430, 2023. DOI: 10.7759/cureus.47430.
- DASGUPTA, I. et al. Efficacy and safety of daprodustat in patients on peritoneal dialysis in the ASCEND-D trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 40, n. 7, p. 1332–1341, 2025. DOI: 10.1093/ndt/gfae273.
- DRÜEKE, T. B. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine*, v. 355, p. 2071–2084, 2006.

FISHBANE, S. et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the ROCKIES Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 33, n. 4, p. 850–866, 2022. DOI: 10.1681/ASN.2020111638.

FU, Z. et al. Efficacy and Safety of Daprodustat Vs rhEPO for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 746265, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.746265.

FUKUTA, H.; GOTO, T.; KAMIYA, T. Effects of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors on hemoglobin, BNP, and renal function in anemic heart failure patients. *International Journal of Cardiology Heart & Vasculture*, v. 58, p. 101653, 2025.

HARLOW, C. E. et al. Identification and functional validation of a cis-EPO variant as a genetic predictor for EPO-increasing therapies. *American Journal of Human Genetics*, v. 109, n. 9, p. 1638–1652, 2022. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.08.004.

HUANG, Q. et al. Comparative effectiveness and acceptability of HIF prolyl-hydroxylase inhibitors for anemia patients with CKD undergoing dialysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1050412, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1050412.

ISO, T. et al. Daprodustat for anaemia in patients with heart failure and CKD: A randomized controlled study. *ESC Heart Failure*, v. 9, n. 6, p. 4291–4297, 2022. DOI: 10.1002/ehf2.14109.

KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, v. 2, n. 4, p. 279–335, 2012.

LEI, J.; LI, H.; WANG, S. Efficacy and Safety of Roxadustat in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Research International*, v. 2022, p. 2413176, 2022. DOI: 10.1155/2022/2413176.

LIU, C. et al. Safety and Efficacy of Roxadustat for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 724456, 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.724456.

LUO, X. et al. Impact of C-reactive protein on the effect of Roxadustat for anemia in CKD. *BMC Nephrology*, v. 25, n. 1, p. 47, 2024. DOI: 10.1186/s12882-024-03474-5.

NAVARRO-GONZALES, P. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of vadadustat in CKD patients receiving hemodialysis. *BMC Nephrology*, v. 26, n. 1, p. 453, 2025.

NEMETH, E.; GANZ, T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Annual Review of Medicine*, v. 60, p. 323–342, 2009.

REN, S. et al. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for treatment of anemia in CKD: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1406588, 2024.

SINGH, A. K. et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 25, p. 2325–2335, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2113379.

SINGH, A. K. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, v. 355, p. 2085–2098, 2006.

STAUFFER, M. E.; FAN, T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*, v. 9, n. 1, e84943, 2014.

TOKA, H. R. et al. Vadadustat Three Times Weekly in Patients With Anemia Due to Dialysis-Dependent CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 85, n. 4, p. 454–464, 2025.

TYAGI, J. et al. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors for Anemia in Non-Dialysis Dependent CKD. *Indian Journal of Nephrology*, v. 35, n. 2, p. 217–233, 2025.

TYAGI, J. et al. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors for Anemia in Dialysis-Dependent CKD. *Indian Journal of Nephrology*, v. 35, n. 2, p. 198–216, 2025.

YAMAMOTO, H. et al. Treatment satisfaction with molidustat in CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 27, n. 8, p. 651–659, 2023.

YANG, J. et al. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1131516, 2023.

ZHANG, X. et al. Effect of roxadustat on iron metabolism in patients with peritoneal dialysis. *European Journal of Medical Research*, v. 28, n. 1, p. 489, 2023.

ZHENG, Q. et al. Effects of HIF prolyl hydroxylase inhibitors versus erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism and inflammation in dialysis patients. *Heliyon*, v. 9, n. 4, e15310, 2023.