



ARTIGO

Eficácia dos estimulantes orais da eritropoiese na doença renal crônica em hemodiálise: revisão sistemática

Efficacy of oral erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients on hemodialysis: a systematic review

Eficacia de los estimulantes orales de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica en pacientes en hemodiálisis: revisión sistemática

Raissa Azevedo Braz¹, Emmanuelle Campos Diniz Rafael¹, Antonio Campos de Sousa Filho¹, Maria Isabelly Araújo Ferreira¹, Romero Alves de Lima Segundo¹, Sérgio Víctor Bezerra de Oliveira¹, Lidya Hellen de Sousa Oliveira¹, Júlia Saraiva Silva¹, Vitória Nicolý Andrade dos Santos¹, Gabriel dos Santos Medeiros¹, Vithoria Silvestre Candeia¹, Osman Batista de Medeiros Filho²

1 - Estudantes de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos, Paraíba, Brasil.

2 – Médico e Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos, Paraíba, Brasil.

Autor Correspondente:

Raissa Azevedo Braz

E-mail: raissabraz@med.fiponline.edu.br

Resumo:

A Doença Renal Crônica (DRC) é um estado patológico que pode levar ao desenvolvimento de quadros anêmicos. O tratamento tradicional é feito usando agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) em conjunto com suplementação de ferro, administrados por via intravenosa. O uso de inibidores de fator induzível de prolil hidroxilase oral (HIF) é a terapia que vem inovando as pesquisas como alternativa para essa complicação. O objetivo deste trabalho foi analisar a eficácia do uso de estimulantes orais da eritropoiese em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. Através de uma Revisão Sistemática da Literatura, realizou-se busca ativa nas bases PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, LILACS, Cochrane e Google Scholar. Como critérios de elegibilidade, escolheram-se Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados. Dentre os artigos selecionados, restaram apenas 8 encontrados no PubMed. Foi possível observar a eficácia dos estimulantes orais da eritropoiese em pacientes com DRC em hemodiálise, comparando ao uso dos injetáveis. Nesse contexto, evidenciaram uma possibilidade eficaz para tratar a anemia, melhorando a qualidade de vida por manter níveis de hemoglobina alvo, minimizar transfusões e facilitar a administração. A maior parte dos estudos relacionou-se ao Roxadustat, apresentando resposta positiva no quadro anêmico. Entretanto, os outros medicamentos orais também apontaram respostas equiparadas ou superiores aos injetáveis.

Palavras-chave: Doença crônica. Diálise. Anemia.

Abstract:

Chronic Kidney Disease (CKD) is a pathological condition that can lead to the development of anemia. Traditional treatment involves the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in combination with iron supplementation, administered intravenously. The use of oral hypoxia-inducible factor (HIF) inhibitors is a therapy that has been gaining attention in research as an alternative for this complication. The objective of this study was to analyze the efficacy of oral erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. Through a systematic literature review, an active search was conducted in the PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, LILACS, Cochrane, and Google Scholar databases. Randomized controlled trials were selected as eligibility criteria. Among the articles selected, only 8 were found in PubMed. The study demonstrated the efficacy of oral erythropoiesis stimulants in patients with CKD on hemodialysis, compared to injectable forms. In this context, they demonstrated an effective option for treating anemia, improving quality of life by maintaining target hemoglobin levels, minimizing transfusions, and facilitating administration. Most of the studies focused on roxadustat, showing a positive response to anemia. However, the other oral medications also showed responses comparable to or superior to those of injectable medications.

Key words: Chronic disease. Dialysis. Anemia.



Resumem:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un estado patológico que puede dar lugar a la aparición de cuadros anémicos. El tratamiento tradicional se lleva a cabo mediante el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ASE), junto con suplementos de hierro, administrados por vía intravenosa. El uso de inhibidores orales del factor inducible por hidroxilasa de prolina (HIF) es la terapia que está innovando en la investigación como alternativa para esta complicación. El objetivo de este trabajo fue analizar la eficacia del uso de estimulantes orales de la eritropoyesis en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Mediante una revisión sistemática de la literatura, se llevó a cabo una búsqueda activa en las bases de datos PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, LILACS, Cochrane y Google Scholar. Como criterios de elegibilidad, se seleccionaron ensayos clínicos controlados y aleatorizados. De entre los artículos seleccionados, solo quedaron 8 encontrados en PubMed. Se pudo observar la eficacia de los estimulantes orales de la eritropoyesis en pacientes con ERC en hemodiálisis, en comparación con el uso de los inyectables. En este contexto, se puso de manifiesto una opción eficaz para tratar la anemia, mejorando la calidad de vida al mantener los niveles de hemoglobina deseados, minimizar las transfusiones y facilitar la administración. La mayor parte de los estudios se centraron en el roxadustat, que presentó una respuesta positiva en el cuadro anémico. Sin embargo, los demás medicamentos orales también mostraron respuestas equiparables o superiores a las de los inyectables.

Palabras clave: Enfermedad crónica. Diálisis. Anemia.

Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em uma anormalidade na estrutura ou função renal, chegando a ser considerada patológica quando persiste por um período de pelo menos três meses. Do ponto de vista laboratorial, a taxa de filtração glomerular (TFG) apresenta-se inferior a 60 mL/min/1,73 m², a albuminúria (ACR \geq 30 mg/g) ou outros marcadores de dano renal. A DRC possui uma prevalência mundial de 11 a 13%, com a maioria da população em estágio 3 da doença (HILL *et al.*, 2016; WEBSTER *et al.*, 2016).

Nesse contexto, a DRC leva ao desenvolvimento de quadros anêmicos, geralmente decorrentes da produção insuficiente de eritropoetina pelos rins, mas também relacionada a outros motivos, como a deficiência de ferro e a inflamação constante, uma vez que essa população possui comorbidades associadas como Diabetes, cardiovasculares e câncer, entre outras. Esses fatores contribuem para um impacto significativo na morbimortalidade dessa população, com índices variando entre 44% e 85%. Além disso, uma proporção significativa de pacientes com DRC com anemia não responde adequadamente ao tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese (ESA), apresentando também outro agravante os efeitos colaterais, que sempre são frequentes (LOCATELLI *et al.*, 2022; TADEREGEW *et al.*, 2023).

Segundo OMS a anemia é definida como a diminuição dos valores de hemoglobina, sendo <12 para o sexo feminino e <13 para o sexo masculino, que são utilizadas para diagnóstico e início do tratamento, porém, para pessoas com DRC as metas estabelecidas dependem da individualidade do paciente. A presença de anemia acarreta uma série de consequências ao paciente com DRC, sua



qualidade de vida é afetada em virtude da repercussão dos sintomas, como: fadiga, dispneia e prejuízo na capacidade cognitiva, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A maioria dos tratamentos para estes quadros anêmicos da DRC é baseado na reposição injetável da eritropoietina humana recombinante (EPO), a qual foi desenvolvida no final da década de 1980. Atualmente, o tratamento é feito usando os ESA em conjunto com a suplementação do ferro, administrados por via intravenosa. Entretanto, pela necessidade de administrar altas doses de ESA com seus efeitos adversos para manter a hemoglobina alvo, novas pesquisas estão em evidência para minimizar os efeitos colaterais e facilitar a administração, além de contribuir positivamente com a produção de hemoglobina diminuindo o quadro anêmico do paciente (MACDOUGALL *et al.*, 2024).

O uso de inibidores de fator induzível de prolil hidroxilase oral (HIF) é a terapia que vem inovando as pesquisas como alternativa para essa complicação. Esses agentes estimulam a produção de eritropoietina endógena, além de melhorar o metabolismo do ferro por estimular a absorção dele no TGI, hepatócitos e macrófagos reticuloendoteliais, aumentando sua disponibilidade e facilitando a eritropoiese. Com relação a resposta inflamatória, os HIFs participam reduzindo a hepcidina, uma proteína reguladora com liberação induzida devido a inflamação, fator esse que também contribui para regulação do ferro. Outros benefícios não relacionados à hemoglobina foram evidenciados em relação ao uso de HIFS, como exemplo de doenças cardiometabólicas. No mercado atual, o roxadustat é o único disponível mundialmente, porém alguns países como Estados Unidos e Brasil ainda não aprovaram sua liberação devido a questões de segurança e a carência de estudos sobre a confiabilidade deste medicamento. No Japão, cinco desses produtos estão disponíveis para uso (HE *et al.*, 2023; SUGAHARA; TANAKA; NANGAKU, 2022; OGAWA; TSUCHIYA; MAEDA, 2023).

Diante de toda problemática levantada, levou-se a necessidade de realizar uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de analisar a eficácia do uso de estimulantes orais da eritropoiese em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, como uma alternativa para melhorar a qualidade de vida desses pacientes comparadas aos que não recebem esse tratamento ou recebem o tratamento padrão.

Métodos

O estudo refere-se a uma Revisão Sistemática (RS) que é uma forma de rever na literatura sobre o tema abordado, de padrão estruturado, esquematizado, compreensível e ajustável, com o objetivo de descrever, a partir de uma pesquisa sistemática, todos os artigos publicados que envolvam



a pergunta norteadora, aplicando uma metodologia que busca reduzir as falhas no processo da pesquisa (SIDDAWAY *et al.*, 2019).

O trabalho foi realizado seguindo as seguintes etapas: a: elaboração da pergunta da pesquisa; b: busca ativa na literatura; c: seleção de artigos; d: coleta dos dados; e: avaliação da qualidade da pesquisa; f: resumo dos dados; g: avaliação da qualidade das evidências; h: escrita e publicação dos resultados (GALVÃO *et al.*, 2019).

Desta forma, inicialmente, foi definida a pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo “PICO”, o qual define paciente ou população e desfecho. Assim, estabeleceu-se a seguinte questão: O "Em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, o uso de estimulantes orais da eritropoiese é eficaz para aumentar os níveis de hemoglobina e melhorar a qualidade de vida em comparação com pacientes que não recebem essa intervenção ou que recebem tratamento padrão?"

Para o estudo, foram selecionadas as seguintes palavras-chave, nos idiomas inglês e português: doença renal crônica/ Chronic Kidney Diseases, Eritropoiese/ Erythropoiesis. Hemodiálise/ Hemodialysis. Em seguida, tais palavras foram aplicadas a cada base de dados considerada.

A busca eletrônica foi feita até setembro de 2025 nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed), Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Bancos de dados da Biblioteca Cochrane e *Google Scholar*. A estratégia de busca incluiu os *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) relacionados ao objetivo desta revisão.

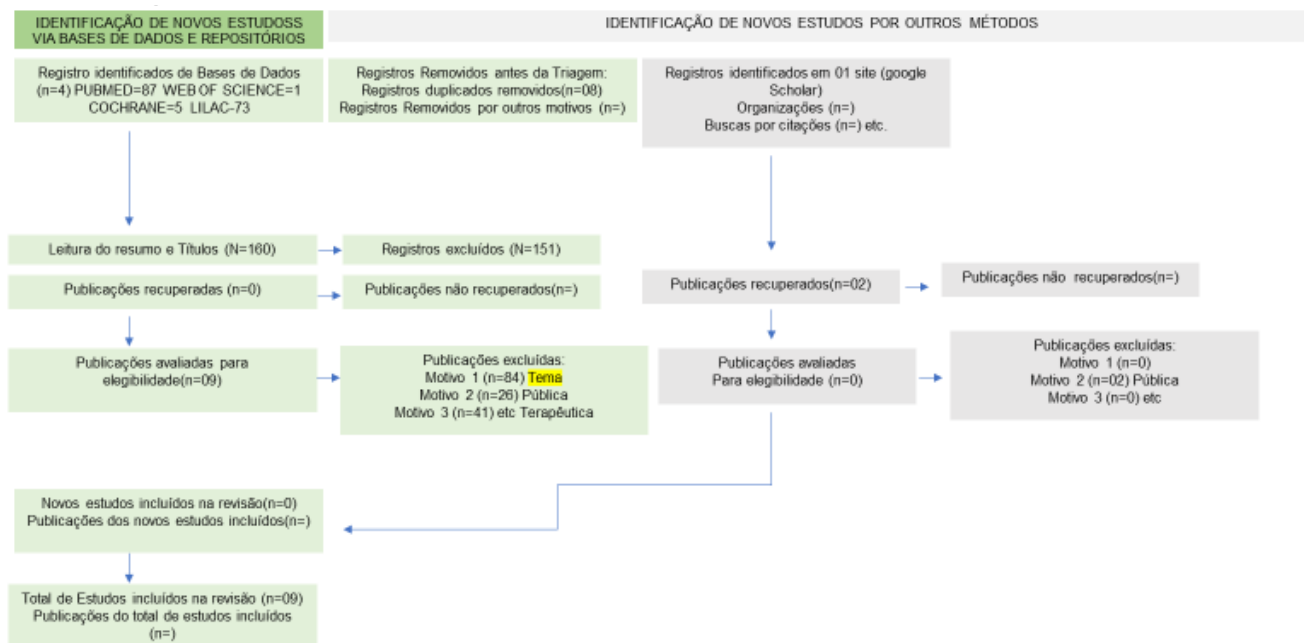
Os artigos recuperados de mais de um banco de dados foram computados apenas uma vez. Após a exclusão de artigos duplicados, foi realizada uma análise independente da lista de títulos e resumos seguindo os critérios de relevância para o estudo. Quando o título e/ou resumo não estava compatível com o tema o artigo era excluído.

De acordo com a compatibilidade do artigo com a pergunta norteadora, o artigo era selecionado na íntegra, dessa forma, decidia se o estudo deveria ou não ser incluído. Para complementar a revisão, foi feita uma seleção na lista de referências dos trabalhos selecionados a fim de encontrar outros artigos relevantes. As discordâncias foram resolvidas por mais três revisores após uma reunião de consenso.

Os critérios de elegibilidade seguiram a estratégia PICO. Foram incluídos estudos com população (P) composta por pacientes com Doença Renal Crônica em hemodiálise, envolvendo (I) o uso de estimulantes orais da eritropoiese (como ferro oral ou outros agentes), em comparação com

(C) a ausência de estimulantes orais ou tratamento padrão (como eritropoetina injetável). Os desfechos analisados (O) incluíram o aumento dos níveis de hemoglobina, a redução da necessidade de transfusões sanguíneas e a melhoria na qualidade de vida. Estudos que atendiam a esses critérios foram considerados elegíveis para a revisão sistemática, sem restrição de idioma e com limite temporal de 10 anos, conforme a base de dados. Somente ensaios clínicos controlados e/ou randomizados foram incluídos, conforme regras de cada base. Os critérios de exclusão englobaram revisões de literatura, estudos in vitro e pesquisas com animais.

Figura 1: Fluxograma PRISMA



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Para analisar os critérios metodológicos dos artigos selecionados, foi utilizada a escala de Jadad. Esta escala, de acordo com a Cochrane Collaboration, pode avaliar o risco de erro elevado ou não do referido estudo selecionado. Na escala de Jadad os instrumentos em escala criado para avaliar, em cada artigo selecionado, se: (1) a metodologia é randomizada; (2) a randomização é descrita e adequada; (3) houve comparações e resultados; (4) as comparações e resultados são descritos e adequados; (5) as perdas e exclusões foram descritas. Nesse contexto, os artigos selecionados para esta RS foram triados pela escala citada e, para cada viés preenchido, receberam 1 ponto, com o máximo de 5 pontos por estudo (Jadad *et al.*, 1996). Assim, os artigos incluídos nesta revisão foram avaliados e pontuados conforme essa escala.



Resultados

Esse estudo, classificado como revisão sistemática, baseou-se em dados contidos nos oito artigos que foram previamente selecionados em que foi descrito autor, país e tipo de estudo. A priori, a partir do quadro 1 tem-se a síntese das características dos estudos selecionados, como autores, ano de publicação, país de estudo, tipo de estudo e base de dados. Nesse contexto, observa-se que dentre os ensaios clínicos antepostos, 100% (n=8) são do serviço da *Publish Med* (PUBMED).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS. Patos, 2024.

Autores/Ano	País de estudo	Tipo de estudo	Base de dados
Akizawa et al. (2020)	Japão	Estudo Clínico Controlado e Randomizado	Pubmed
Akizawa et al. (2021)	Japão	Estudo Clínico e Randomizado	Pubmed
Akizawa et al. (2020)	Japão	Estudo Clínico e Randomizado	Pubmed
Akizawa et al. (2020)	Japão	Estudo Clínico e Randomizado	Pubmed
Brigandi et al. (2016)	Austrália; Nova Zelândia; Índia e Rússia	Estudo Clínico e Randomizado	Pubmed
Coyne et al. (2022)	Multicêntrico em 13 países (não especificados)	Estudo Clínico Controlado e Randomizado	Pubmed
Masaomi et al. (2021)	Japão	Estudo Clínico	Pubmed
Provenzano et al. (2016)	Estados Unidos	Estudo Clínico e Randomizado	Pubmed

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Demonstra-se, no quadro 2, dados relacionados aos autores e ano, grupos analisados, medicamentos, melhor terapêutica, tempo de análise, efeitos adversos relatados e número de participantes. Desse modo, constata-se que, ao todo, 1.472 pacientes estavam presentes nos ensaios clínicos analisados. Além disso, a terapia com estimulantes orais da Eritropoietina em Doentes Renais Crônicos que fazem Hemodiálise foi utilizada na maioria dos artigos.

Com relação aos principais resultados, no Quadro 2 expõe-se alguns achados. Posto isso, a partir dos estudos analisados, pôde-se verificar que em 100% (n=8) os EOE foram realizados em Doentes Renais Crônicos em Hemodiálise. Nesse aspecto, encontrou-se uma maior vantagem no uso dos estimulantes o GSK1278863 Roxadustat e o Molidustat 62,5% (n=5). Quando comparados ao uso de estimulantes injetáveis, a darbepoetina alfa e epoetina convencional, os EOE apresentaram uma resposta positiva à hemoglobina. Nesse sentido, apurou-se que, em 50% dos trabalhos (n=4), o tempo estimado de análise foi de em média 24 semanas e em 52 semanas 25% (n=2). Além disso, em apenas 12,5% (n=1) não foi relatado efeito adverso ao uso do medicamento.



Quadro 2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RS. Patos, 2024.

Autores/ Ano	Grupo analisado	Medicamentos	Melhor terapêutica	Tempo	Efeitos adversos	Número de participantes
Akizawa et al. (2020)	Doentes Renais Crônicos em hemodiálise	Daprodustat versus Darbepoetina Alfa	Daprodustat equiparou-se à Darbepoetina Alfa na resposta à hemoglobina.	52 semanas	contusão e diarreia (Daprodustat) nasofaringite e dor nas extremidades (Darbepoetina Alfa)	271
Akizawa et al. (2021)	Japoneses com Doença Renal Crônica em hemodiálise	Molidustat	Molidustat foi bem tolerado nos pacientes.	24 semanas	Hipertensão	25
Akizawa et al. (2020)	Doentes Renais Crônicos em hemodiálise	Roxadustat três vezes na semana versus um grupo controle usando EPO	Resultados positivos à hemoglobina.	24 semanas	Nasofaringite foi o EA mais comum.	191
Akizawa et al. (2020)	Doentes Renais Crônicos em hemodiálise	Roxadustat versus Darbepoetina alfa	Resultados positivos à hemoglobina	24 semanas	Não relatou efeitos adversos.	303
Brigandi et al. (2016)	Doentes Renais Crônicos em hemodiálise	GSK1278863	Resultados positivos à hemoglobina por mecanismos eritropoieticos e não eritropoieticos	28 dias	Náusea mais comum seguido de anemia e hipotensão.	107
Coyne et al. (2022)	Doentes Renais Crônicos em hemodiálise	Daprodustat versus Epoetina convencional	Daprodustat equiparou-se à Epoetina na resposta à hemoglobina.	52 semanas	O efeito na pressão arterial foi semelhante entre os grupos. daprodustat (75%) e epoetina (79%).	407
Masaomi et al. (2021)	Japoneses com Doença Renal Crônica em hemodiálise	Vadadustat	bem tolerado.	24 semanas	estenose do shunt (25,0%). diarreia e vômitos (8,3%)	24
Provenzano et al. (2016)	Doentes Renais Crônicos em estágio terminal fazendo hemodiálise	Roxadustat versus Epoetina alfa	Roxadustat manteve efetivamente a hemoglobina e reduziu o colesterol total.	6 semanas em 54 indivíduos e 19 semanas em 90 indivíduos	Pancreatite o principal.	144

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.



Com relação ao Quadro 3, analisou-se os artigos selecionados e foi possível definir os principais resultados, os quais mostraram que na maioria dos estudos escolhidos houve relação das duas condições avaliadas referentes a o uso de estimulantes orais de eritropoiese.

Quadro 3: Principais Resultados. Patos, 2024.

Autores/Ano	Principais Resultados
Akizawa et al. (2020)	Daprodustat mostrou resultados pouco diferentes do uso da Darbepoetina Alfa.
Akizawa et al. (2021)	Molidustat foi bem tolerado e não apresentou eventos adversos relatados.
Akizawa et al. (2020)	Roxadustat corrigiu e manteve efetivamente a hemoglobina, independentemente do tratamento prévio com ESA.
Akizawa et al. (2020)	Roxadustat corrigiu e manteve efetivamente a hemoglobina.
Brigandi et al. (2016)	GSK127886 teve resultados positivos a hemoglobina por estímulos da eritropoiese e por outros estímulos não eritropoiéticos
Coyne et al. (2022)	Daprodustat mostrou uma resposta à hemoglobina comparável à Epoetina e foi, em geral, bem tolerado.
Masaomi et al. (2021)	O Vadadustat foi usado em pacientes japoneses nos quais mostrou resultados positivos e manteve os níveis de hemoglobina.
Provenzano et al. (2016)	Roxadustat manteve a hemoglobina e foi bem admitido, além de reduzir os níveis de colesterol total.

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No Quadro 4, para a avaliação da qualidade das pesquisas selecionadas, foram atribuídos escores mediante aplicação dos critérios da escala do sistema Jadad. Observou-se que 75% (n=6) dos artigos escolhidos apresentam evidência consistente e confiabilidade nos dados e, por consequência, baixo risco de viés, tendo em vista que todos os trabalhos referidos obtiveram escore ≥ 3 . Outrossim, 25% (n=2) estudos obtiveram 5 de pontuação.

Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa

Autores (ano)	1. O estudo foi descrito como randomizado?	2. A randomização foi descrita e adequada?	3. Houve comparações e resultados?	4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	5. As perdas e exclusões foram descritas?	Total
Akizawa et al. (2020)	1	1	1	1	1	5
Akizawa et al. (2021)	1	1	1	1	1	5
Akizawa et al. (2020)	0	0	1	1	1	3
Akizawa et al. (2020)	1	1	1	1	1	5
Brigandi et al. (2016)	1	1	1	0	0	3
Coyne et al. (2022)	1	1	1	1	0	4
Masaomi et al. (2021)	0	0	0	0	1	1
Provenzano et al. (2016)	1	1	0	0	0	2

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.



Discussão

A expectativa de vida da população aumentando, evidencia-se o aumento da prevalência de doenças crônicas e suas complicações refletidas na dinâmica dos atendimentos e serviços em saúde, dentre tais patologias encontra-se a doença renal crônica como uma das prevalentes nesse cenário (FISHBANE; SPINOWITZ, 2018). A DRC é geralmente assintomática e evidenciada através de exames de rotina em que pacientes com: dano cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão, idade de 60 anos ou mais, histórico familiar de doença renal, lesão renal aguda prévia ou pré-eclâmpsia, possuem uma predisposição maior para a doença. A diminuição da TGF, elevação da albumina na urina ou comprovação de dano renal em um período superior a 3 meses, definem o diagnóstico da doença. Estes achados corroboram com os estudos de Goodbred e Langan (2023).

Dentre as complicações da DRC, a anemia é uma das mais graves e frequentes, por ser um processo patogênico em que há redução na quantidade de hemácias, ou concentração de hemoglobina (Hb) menor que a média do valor de referência, promovendo impacto não apenas na qualidade de vida, mas também no prognóstico do paciente e nos custos associados. A anemia na DRC é multifatorial, mas a principal causa está relacionada à deficiência na eritropoiese, sendo a deficiência de ferro secundária a essa condição (FARINHA *et al.*, 2022).

Diante deste quadro clínico, o tratamento de anemia associada a DRC envolve reposição de ferro (oral ou venoso), uso de agentes estimulantes da eritropoiese (AEE) como epoetina alfa ou darbepoetina alfa e transfusão de hemácias. O uso de AEE diminui a necessidade de transfusão nos pacientes com DCR e complicações cardiovasculares associadas à anemia, entretanto, são medicamentos de uso subcutâneo, preterido pelos pacientes e deve ser usado com cautela no acompanhamento dos valores da Hb, isso devido aos seus efeitos adversos que podem causar um risco a vida do paciente. Geralmente, seu uso é indicado quando a Hb está inferior a 10g/dL e o alvo é manter em média a Hb 11,5g/dL, pois, valores elevados de hemoglobina estão associados a aumento de efeitos tromboembólicos, como infarto agudo do miocárdio concordando com Almeida *et al.*, 2024.

Atualmente, há uma nova classe de medicamentos em estudos, os inibidores da HIF-PH (Inibidores da prolil hidroxilase do fator induzível por hipóxia), como o Roxadustat, Daprodustat, Vadadustat, entre outros citados por: Akizawa *et al.* (2020); Akizawa *et al.* (2021); Brigandi *et al.* (2016),

A partir do entendimento supracitado sobre o mecanismo de ação e a eficácia do uso HIF-PH, analisaremos os dados encontrados nesta revisão sistemática. A priori, todos os estudos selecionados



100% (n=8), foram apresentados pela mesma base de dados: PUBMED, fato que favorece a uma maior divulgação e contribuição para a informação acerca do tema.

Nos ensaios clínicos analisados, evidencia-se que o Japão foi o país que mais contribuiu para os estudos com HIF-P, dos demais países, a citar: Austrália, Nova Zelândia, Índia, Rússia e Estados Unidos. Justifica-se tal caracterização devido o governo japonês disponibilizar recursos públicos para financiamento de pesquisas promovendo incentivo e condições de trabalho. Assim sendo, das 800 universidades japonesas, mais de 750 possuem repositórios próprios, corroborando com Andrade, 2024.

Constata-se que, dos 1.472 pacientes que estavam presentes nos ensaios clínicos analisados, 100% eram portadores de DCR em tratamento com hemodiálise. Na comparação entre os estimulantes orais e uso dos injetáveis utilizados, evidenciou-se uma maior vantagem no uso GSK1278863 (Daprodustat), Roxadustat e o Molidustat corroborando com Akizawa et al. (2020); Akizawa et al. (2021); Coyne et al. (2022); Masaomi et al. (2021); Provenzano et al. (2016). Estes apresentaram uma resposta positiva à hemoglobina e maior tolerância, com relatos de efeitos adversos leves ou mesmo ausentes.

Quando comparados ao uso de estimulantes injetáveis versus os orais, evidenciou que a Darbepoetina alfa e epoetina convencional, em relação o oral Roxadustat, o último obteve resposta satisfatória superior no aumento da Hb, com maior tolerância, e menores efeitos adversos. Corroborando com Ku *et al.* (2023), onde os HIF-PH são bem tolerados e estimulam a resposta do corpo à hipóxia sem alterar a pressão parcial de oxigênio nos tecidos, o que suprime e induz os genes responsáveis pelo processo hematopoiético. Assim, aumentam a produção de EPO nos rins e no fígado e regulam positivamente a expressão de genes envolvidos no transporte de ferro, aumentando sua captação e absorção.

Seu uso pode melhorar a utilização do ferro para a eritropoiese, particularmente ferro oral e pode ser mais eficaz em doenças inflamatórias crônicas e para pacientes que não estão passando por hemodiálise. Todavia, sua desvantagem é a dificuldade de monitorar a adesão, potenciais para polifarmácia e interações medicamentosas, além de menor experiência clínica e risco potencial de aumentar crescimento de tumores e potencial de agravamento de retinopatia.

Nos estudos que usaram Daprodustat versus Darbepoetina Alfa durante 52 semanas com 271 participantes, os efeitos adversos foram: contusão e diarreia (Daprodustat) nasofaringite e dor nas extremidades Corroborando com Akizawa *et al.* (2020), porém Akizawa *et al.* (2021) usou molidustat



durante 24 semanas em 25 pacientes foi bem tolerado nos pacientes apesar do efeito adverso da hipertensão.

Conforme Akizawa *et al.* (2020), que usou Roxadustat três vezes na semana versus um grupo controle usando EPO durante 24 semanas em 239 pacientes com resultados positivos à hemoglobina, porém, a nasofaringite foi o efeito adverso mais relatado. ainda no mesmo raciocínio Akizawa *et al.* (2020) Monitorou o uso do Roxadustat versus Darbepoetina alfa durante 24 semanas em 303 pacientes com resultados positivos à hemoglobina, porém não relatou efeitos adversos. Além disso, como efeito benéfico, o Roxadustat reduziu o nível de colesterol total do sangue, o que não foi observado na Epoetina alfa corroborando com Provenzano *et al.* (2016).

Para Brigandi *et al.* (2016) que usou o GSK1278863 com 107 pacientes durante 28 dias, teve resultados positivos a hemoglobina por estímulos da eritropoiese e por outros estímulos não eritropoiéticos, porém com náusea mais comum seguido de anemia e hipotensão. Na mesma linha de pensamento, só que com o Daprodustat versus Epoetina convencional Coyne *et al.* (2022). O Daprodustat equiparou-se à Epoetina na resposta à hemoglobina. O efeito adverso na pressão arterial foi semelhante entre os grupos.

Masaomi *et al.* (2021) administrou o Vadadustat durante 24 semanas em 24 pacientes e foi bem tolerado, porém como efeito adverso teve estenose do shunt (25,0%). diarreia e vômitos. Também Provenzano *et al.* (2016) usou Roxadustat versus Epoetina alfa durante 6 semanas em 54 indivíduos e 19 semanas em 90 indivíduos em 144 pacientes ao todo Roxadustat foi bem tolerado e manteve efetivamente a hemoglobina, porém apresentaram como efeito adverso Pancreatite.

Com isso, constata-se a necessidade de realizar novos estudos com um monitoramento mais minucioso a fim de identificar os possíveis riscos da medicação para ser administrada para a população como uma alternativa ao tratamento da anemia na DRC.

Conclusão

Diante do exposto, foi possível observar a eficácia dos estimulantes orais da eritropoiese em pacientes com DRC em hemodiálise, comparando ao uso dos estimulantes injetáveis. Nesse contexto, os estimulantes evidenciaram uma possibilidade eficaz para o tratamento da anemia, melhorando a qualidade de vida desses pacientes por manter os níveis de hemoglobina alvo, minimizar a necessidade de transfusões sanguíneas e facilitar a administração, garantindo, assim, um maior conforto para o paciente. Dentre os medicamentos utilizados, a maior parte dos estudos foram



relacionados ao Roxadustat, apresentando uma resposta positiva com relação ao quadro anêmico. Entretanto, os outros medicamentos orais também apontaram respostas equiparadas ou até mesmo superiores aos fármacos injetáveis.

No entanto, ainda há uma escassez considerável em pesquisas de alta qualidade a fim de definir a segurança do produto e seus efeitos colaterais, tendo em vista o risco que essas substâncias podem causar à saúde do paciente, como também podem ser uma alternativa para redução considerável da mortalidade.

Referências

AKIZAWA, T. *et al.* Efficacy and safety of daprodustat compared with darbepoetin Alfa in Japanese hemodialysis patients with anemia: A randomized, double-blind, phase 3 trial. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 15, n. 8, p. 1155-1165, 2020.

AKIZAWA, T. *et al.* Factors affecting the doses of roxadustat vs darbepoetin alfa for anemia treatment in hemodialysis patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 575-585, 2020.

AKIZAWA, T. *et al.* Molidustat for anemia correction in Japanese patients undergoing hemodialysis: a single-arm, phase 3 study. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 917-925, 2021.

AKIZAWA, T. *et al.* Oral roxadustat three times weekly in ESA-naïve and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: Results from two phase 3 studies. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 628-641, 2020.

ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 122-129, jun. 2018.

ALMEIDA, M. de N. C. S. de *et al.* Tratamento da Anemia na Doença Renal Crônica: Revisão Descritiva. **Revista Foco**, [S. l.], p. 5579, jul. 2024.

ANDRADE, R. Japão avança para tornar sua pesquisa aberta. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**, Brasília, 12 jun. 2024. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/noticias/noticias/433-japao-avanca-para-tornar-sua-pesquisa-aberta>. Acesso em: 21 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia na Doença Renal Crônica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_anemia_doencarenalcronica.pdf. Acesso em: 22 ago. 2025.



BRIGANDI, R. A. *et al.* A novel hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) for anemia in CKD: A 28-day, phase 2A randomized trial. **American Journal of Kidney Diseases**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 861-871, 2016.

COYNE, D. W. *et al.* Three Times Weekly Dosing of daprodustat versus conventional epoetin for treatment of anemia in hemodialysis patients: ASCEND-TD: A phase 3 randomized, double-blind, noninferiority trial. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 17, n. 9, p. 1325-1336, 2022.

FARINHA, A. *et al.* Anemia da Doença Renal Crônica: O Estado da Arte. **Acta Médica Portuguesa**, [S. l.], v. 35, n. 13, jul. 2022.

FILHO, A. M. S. F. *et al.* A relação dos mecanismos fisiopatológicos entre a anemia e a doença renal crônica. **RBAC**, [S. l.], v. 54, n. 4, p. 360-367, 2022.

FISHBANE, S.; SPINOWITZ, B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core curriculum 2018. **American Journal of Kidney Diseases**, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 423-435, 2018.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 1, p. 173-175, 2019.

GOODBRED, A. J.; LANGAN, R. C. Chronic kidney disease: Prevention, diagnosis, and treatment. **American Family Physician**, [S. l.], v. 108, n. 6, p. 554-561, 2023.

HAASE, V. H. Therapeutic targeting of the HIF oxygen-sensing pathway: Lessons learned from clinical studies. **Experimental Cell Research**, [S. l.], v. 356, n. 2, p. 160-165, jul. 2017.

HE, J. *et al.* Tratamento de longo prazo de pacientes com doença renal crônica com anemia usando inibidores de prolil hidroxilase do fator induzível por hipóxia: potenciais preocupações. **Nefrologia Pediátrica**, Berlim, v. 39, n. 1, p. 37-48, 2023.

HILL, N. R. *et al.* Global prevalence of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 0158-765, 2016.

JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. **Comprehensive clinical nephrology**. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2015.

KARAKOCHUK, C. D. *et al.* Measurement and interpretation of hemoglobin concentration in clinical and field settings: a narrative review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1450, n. 1, p. 126-146, jan. 2019.

KU, E. *et al.* Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney International**, [S. l.], maio 2023.

LIMA, W. *et al.* Inibidores da enzima prolil hidroxilase induzida por hipóxia na saúde e no desempenho desportivo. **Lecturas: Educación física y deportes**, [S. l.], v. 26, n. 277, p. 190-201, 2021.



LOCATELLI, F. *et al.* Evolving strategies in the treatment of anaemia in chronic kidney disease: The HIF-prolyl hydroxylase inhibitors. **Drugs**, [S. l.], v. 82, n. 16, p. 1565-1589, 2022.

MACDOUGALL, I. C. Anaemia in CKD treatment standard. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, [S. l.], p. gfad250, nov. 2023.

NANGAKU, M. *et al.* A phase 3, open-label, single-arm study of vadadustat for anemia in chronic kidney disease for Japanese patients on hemodialysis not receiving erythropoiesis-stimulating agents. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 45-54, jun. 2021.

OGAWA, C.; TSUCHIYA, K.; MAEDA, K. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors and iron metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 3, 2023.

PROVENZANO, R. *et al.* Roxadustat (FG-4592) versus epoetin Alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. **American Journal of Kidney Diseases**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 912-924, 2016.

RIBEIRO-ALVES, M. A.; GORDAN, P. A. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S. l.], v. 36, n. 1, 2014.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to do a systematic review: A best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. **Annual Review of Psychology**, [S. l.], v. 70, p. 747-770, 2018.

SUGAHARA, M.; TANAKA, T.; NANGAKU, M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 239, p. 108272, 2022.

TADEREGEW, M. M. *et al.* Anemia and its predictors among chronic kidney disease patients in Sub-Saharan African countries: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. e0280817, 2023.

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic kidney disease. **Lancet**, [S. l.], v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2016.