

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA HIF-
PROLIL HIDROXILASE NO TRATAMENTO DA ANEMIA NA
DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
E ANÁLISE INTEGRATIVA**

**EFFICACY AND SAFETY OF HIF-PROLYL HYDROXYLASE
INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN
CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW
AND INTEGRATIVE ANALYSIS**

GABRIELFELIPEDAMO@GMAIL.COM

GABRIEL FELIPE DAMO

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ARTHUR POLL BIGUELINI

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

BIANCA DE ALMEIDA CALDATO

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

BRUNO DE ALMEIDA CALDATO

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

BRUNO HENRIQUE DASSI

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

CARLOS GUSTAVO WEIDLE

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

LEONARDO ERMINDO REMPEL ROVEDA

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

LUIZ HENRIQUE DULLIUS DAL PIVA

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

LUIZA TESSER MICHALISZYN

Médica Egressa do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

MARIANA TRAMONTIN

Médica Egressa do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

RESUMO

Introdução: A anemia associada à doença renal crônica (DRC) é uma condição de alta prevalência que impacta severamente a qualidade de vida e o prognóstico cardiovascular, tradicionalmente manejada com agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) injetáveis.

Objetivo: Esta revisão sistemática avalia a eficácia e a segurança dos inibidores da hipóxia-indutível fator-prolil hidroxilase (HIF-PHI) no tratamento desta condição. **Metodologia:** O estudo analisou dados clínicos de mais de 32.000 pacientes, comparando o desempenho de novos fármacos orais em relação aos tratamentos convencionais. **Resultados e Discussão:** Os resultados indicam que o roxadustat e o daprodustat são eficazes em elevar os níveis de hemoglobina em pacientes dialíticos e não dialíticos. Além da eritropoiese, esses fármacos otimizam o metabolismo do ferro ao reduzir a hepcidina e aumentar a capacidade de ligação do ferro. O perfil de segurança é comparável aos AEEs, embora o risco de hipercalemia demande vigilância clínica. **Considerações Finais:** Conclui-se que os HIF-PHIs representam um avanço significativo, oferecendo uma via oral resolutiva, maior satisfação ao paciente e otimização da homeostase do ferro.

Palavras-chave: Anemia Renal; Doença Renal Crônica; Roxadustat; Inibidores da HIF-PH; Hemoglobina.

ABSTRACT

Introduction: Anemia associated with chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent condition that severely impacts quality of life and cardiovascular prognosis, traditionally managed with injectable erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). **Objective:** This systematic review evaluates the efficacy and safety of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) in the treatment of this condition. **Methodology:** The study analyzed clinical data from more than 32,000 patients, comparing the performance of new oral drugs against conventional treatments. **Results and Discussion:** Results indicate that roxadustat and daprodustat are effective in raising hemoglobin levels in both dialysis and non-dialysis patients. Beyond erythropoiesis, these drugs optimize iron metabolism by reducing hepcidin and increasing iron-binding capacity. The safety profile is comparable to ESAs, although the risk of hyperkalemia requires clinical vigilance. **Final Considerations:** It is concluded that HIF-PHIs represent a significant advancement, offering a decisive oral route, greater patient satisfaction, and optimization of iron homeostasis.

Keywords: Renal Anemia; Chronic Kidney Disease; Roxadustat; HIF-PH Inhibitors; Hemoglobin.

INTRODUÇÃO

A anemia associada à doença renal crônica (DRC) configura-se como uma das complicações mais frequentes enfrentadas na prática nefrológica, apresentando-se como uma desordem multifatorial que afeta aproximadamente 40% a 50% dos pacientes em estágios avançados da insuficiência renal. A fisiopatologia desta condição fundamenta-se primordialmente na deficiência relativa de eritropoietina (EPO) endógena, produzida pelas células intersticiais peritubulares, aliada à inflamação crônica e a distúrbios na homeostase do ferro. Segundo Niu et al. (2026), o fardo global da anemia na DRC tem crescido

drasticamente, com projeções que indicam um aumento contínuo no número de casos devido ao envelhecimento populacional e à prevalência de comorbidades como diabetes e hipertensão. A presença de anemia renal está intrinsecamente ligada à redução da capacidade funcional, ao aumento do risco de hospitalizações e a um pior prognóstico cardiovascular (SINGH et al., 2025).

Historicamente, o manejo clínico padrão baseou-se na administração de agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) por via parenteral, como a epoetina alfa e a darbepoetina. Contudo, conforme discutido por Ren et al. (2023), o uso de doses elevadas de AEEs para atingir metas de hemoglobina (Hb) próximas à normalidade foi associado a riscos graves de segurança, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e trombose de acessos vasculares. Além disso, a dependência de suplementação de ferro intravenoso e a baixa adesão decorrente do desconforto das injeções frequentes impulsionaram a busca por alternativas terapêuticas mais seguras e convenientes (WANG et al., 2021).

Nesse cenário disruptivo, surgem os inibidores da hipóxia-indutível fator-prolil hidroxilase (HIF-PHI), uma nova classe de agentes orais que revolucionou a abordagem da anemia renal. Estes fármacos atuam estabilizando as subunidades HIF- α ao inibir as enzimas prolil-hidroxilase, mimetizando a resposta fisiológica natural ao ambiente de baixa oxigenação. De acordo com Singh et al. (2025), esse mecanismo permite que a produção de eritropoietina ocorra dentro de níveis fisiológicos, reduzindo a exposição a picos supraterapêuticos de EPO exógena e melhorando simultaneamente a absorção e utilização do ferro estocado. Atualmente, o roxadustat, o daprodustat e o molidustat destacam-se como os principais representantes em uso clínico ou investigação avançada (NIU et al., 2026).

A introdução dos HIF-PHIs também endereça o desafio da inflamação crônica sistêmica, que frequentemente gera resistência aos tratamentos convencionais. Diferente dos AEEs, os moduladores da via HIF conseguem elevar a hemoglobina de maneira eficaz mesmo em pacientes inflamados, conforme demonstrado em subgrupos com proteína C-reativa elevada (WANG et al., 2021). Além dos ganhos laboratoriais, Yamamoto et al. (2023) salientam que a transição para a via oral reflete uma melhoria nítida na satisfação e conveniência relatada pelos pacientes, fator determinante para o sucesso da terapia crônica.

O objetivo desta revisão sistemática é analisar as evidências consolidadas entre 2021 e 2026 sobre a eficácia eritropoiética, a regulação do ferro e a segurança sistêmica dos HIF-PHIs no tratamento da anemia renal.

METODOLOGIA

A presente investigação científica fundamenta-se em uma revisão sistemática da literatura, estruturada rigorosamente segundo os preceitos do protocolo internacional PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A problemática central que norteou a pesquisa buscou responder quais são os desfechos de eficácia hematológica e os perfis de segurança biológica dos HIF-PHIs em comparação aos tratamentos convencionais ou placebo em adultos com DRC. O levantamento de dados foi conduzido de forma exaustiva em bases de alto impacto, incluindo PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e Renal Failure. O recorte temporal selecionado compreendeu publicações datadas entre janeiro de 2021 e maio de 2026, visando capturar os avanços mais recentes em ensaios clínicos de fase III e meta-análises de rede. A estratégia de busca operacionalizou-se pela combinação lógica de descritores padronizados e termos livres: ("HIF-PH inhibitors" OR "Roxadustat" OR "Daprodustat") AND ("Renal Anemia" OR "Chronic Kidney Disease").

Como critérios de inclusão, definiram-se ensaios clínicos randomizados (RCTs), revisões sistemáticas de alta qualidade e meta-análises que reportassem dados quantitativos sobre níveis de hemoglobina, taxas de resposta eritropoiética e parâmetros de homeostase do ferro (ferritina, hepcidina, TIBC). Foram priorizados estudos com amostras populacionais robustas, como a meta-análise de rede de Niu et al. (2026) que abrangeu 32.305 indivíduos. Excluíram-se do corpo de análise relatos de caso isolados, editoriais, pesquisas focadas apenas em pediatria e estudos em voluntários saudáveis. A síntese dos achados foi realizada de forma qualitativa e quantitativa, integrando evidências sobre a segurança cardiovascular (MACE+) e a satisfação do paciente discutidas na última década.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise sistemática das evidências científicas demonstra de forma robusta que os HIF-PHIs são altamente eficazes na correção e manutenção dos níveis de hemoglobina (Hb) em pacientes com DRC. Conforme evidenciado por Niu et al. (2026) em uma abrangente meta-análise de rede, o roxadustat apresentou a maior eficácia na elevação da Hb em pacientes não dependentes de diálise quando comparado ao placebo e aos AEEs convencionais. Resultados análogos foram reportados por Zhang et al. (2021), indicando que os inibidores de HIF mantêm os níveis hematimétricos estáveis de maneira não inferior aos tratamentos

convencionais na população dialítica, superando o placebo com um ganho médio significativo de Hb no grupo de tratamento conservador. De acordo com Lei, Li e Wang (2022), o tratamento com roxadustat aumentou significativamente a Hb em uma análise que envolveu 6.518 pacientes, consolidando sua posição como uma intervenção de alta resolutividade.

Um diferencial mecanístico crucial desta nova classe terapêutica reside na sua capacidade de otimizar o metabolismo do ferro endógeno. Diferentemente dos AEEs, que frequentemente exaurem os estoques funcionais de ferro ao estimular intensamente a eritropoiese, os HIF-PHIs promovem a redução dos níveis de hepcidina sérica. Wang et al. (2021) demonstraram uma redução média de 29,04 ng/mL na hepcidina sérica no grupo roxadustat, o que facilita a absorção intestinal e a mobilização do ferro estocado no organismo para a medula óssea. Este efeito é acompanhado por um aumento na capacidade total de ligação do ferro (TIBC) e na transferrina, elevando a eficiência da eritropoiese mesmo sem a necessidade frequente de suplementação parenteral (NIU et al., 2026). Singh et al. (2025) confirmaram estes benefícios laboratoriais com o daprodustat em pacientes com insuficiência cardíaca e anemia renal, registrando queda na ferritina e na saturação de transferrina (TSAT), indicando que o ferro circulante está sendo efetivamente utilizado para a síntese de novos eritrócitos.

No que tange à segurança sistêmica, o perfil global de eventos adversos dos HIF-PHIs demonstra ser comparável aos AEEs na maioria das análises de vida real. Lei, Li e Wang (2022) ressaltam que o roxadustat não aumentou o risco de eventos adversos totais em pacientes dialíticos e não dialíticos. No entanto, a literatura aponta para riscos específicos que demandam monitoramento atento: a meta-análise de Zhang et al. (2021) identificou que a hipercalemia foi um evento adverso mais frequente no grupo de intervenção em comparação ao placebo (RR = 1,84), exigindo avaliações laboratoriais regulares dos eletrólitos séricos. Adicionalmente, Singh et al. (2025) alertam que em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com daprodustat, houve uma elevação nos níveis de NT-proBNP, o que sugere potenciais riscos de retenção volêmica ou agravamento da congestão em subgrupos específicos de alta vulnerabilidade cardiovascular.

A segurança cardiovascular de longo prazo, medida através dos eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE+), e o risco oncogênico também foram objetos de análise rigorosa. Ren et al. (2023) observaram que, embora os HIF-PHIs apresentem benefícios cardioprotetores de curto prazo, sinais de alerta para eventos cardiovasculares foram notados em acompanhamentos estendidos com o vadadustat e o molidustat em pacientes não dialíticos. Entretanto, Niu et al. (2026) não encontraram diferenças estatisticamente

significativas na incidência de MACE+ ou no desenvolvimento de tumores entre os HIF-PHIs e os AEEs na população total analisada, dissipando temores iniciais sobre a ativação sustentada da via HIF. A rapidez com que o benefício hematológico se manifesta permite um controle precoce da anemia, o que indiretamente pode mitigar o estresse cardíaco provocado pela hipóxia tecidual (WANG et al., 2021).

Além dos desfechos puramente laboratoriais, a satisfação do paciente emergiu como um pilar central na adoção clínica desta classe. Yamamoto et al. (2023) revelaram, através de uma análise post-hoc da satisfação terapêutica (TSQM-II), que pacientes tratados com molidustat apresentaram escores significativamente superiores no domínio de conveniência em comparação àqueles que recebiam darbepoetina alfa parenteral. Esta preferência pela via oral, livre de dor e das barreiras logísticas das injeções, correlaciona-se com uma maior adesão ao tratamento e uma melhoria nítida na qualidade de vida do paciente nefrológico.

Assim, as evidências acumuladas até 2026 sustentam que os HIF-PHIs são ferramentas robustas e centradas no paciente, capazes de transformar o manejo da anemia renal ao aliar eficácia eritropoiética superior com uma gestão otimizada da homeostase do ferro e conveniência terapêutica (NIU et al., 2026; YAMAMOTO et al., 2023; SINGH et al., 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática das evidências produzidas entre 2021 e 2026 permite concluir que os inibidores da HIF-prolil hidroxilase (HIF-PHI) representam uma evolução fundamental e segura no arsenal terapêutico da anemia na doença renal crônica. Fármacos como o roxadustat e o daprodustat demonstraram alta eficácia na correção e manutenção dos níveis de hemoglobina, apresentando não inferioridade em relação aos AEEs injetáveis convencionais e superioridade na mobilização do ferro endógeno através da supressão da hepcidina.

Observou-se que a transição para a via de administração oral confere ganhos expressivos na satisfação e adesão dos pacientes, mitigando as limitações logísticas e físicas das terapias parenterais tradicionais. Embora o perfil de segurança cardiovascular global seja favorável, o monitoramento rigoroso para riscos específicos, como hipercalemia e estabilidade hemodinâmica em pacientes com insuficiência cardíaca, permanece como um requisito indispensável para a prática assistencial segura.

Conclui-se, portanto, que os HIF-PHIs consolidaram-se como uma alternativa oral resolutiva e centrada no paciente, capaz de otimizar os desfechos hematológicos e a qualidade de vida. A integração sistemática desta classe farmacológica no manejo da DRC oferece uma via promissora para reduzir o risco residual associado à anemia persistente, embora estudos de longo prazo continuem sendo necessários para validar a sustentabilidade da segurança cardiovascular definitiva nestas populações.

REFERÊNCIAS

LEI, Juanjuan; LI, Han; WANG, Shixiang. Efficacy and Safety of Roxadustat in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials including 6,518 Patients. **BioMed Research International**, v. 2022, n. 1, p. 2413176, 2022.

NIU, Yuanchen et al. Efficacy and safety of prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in chronic kidney disease: a network meta-analysis. **Renal Failure**, v. 48, n. 1, p. 2616572, 2026.

REN, Song et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor treatment for anemia in chronic kidney disease: an umbrella review of meta-analyses. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1296702, 2023.

SINGH, Yu Suresvar et al. Daprodustat for patients with heart failure and renal anemia: a pilot multicenter, open-label, randomized controlled study. **Journal of Cardiology**, v. 86, p. 592-598, 2025.

WANG, Hui et al. Effectiveness and safety of roxadustat in the treatment of anemia of kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 4, p. 4736-4746, 2021.

YAMAMOTO, Hiroyasu et al. Treatment satisfaction with molidustat in CKD-related anemia in non-dialysis patients: a post-hoc analysis of two clinical trials. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 27, n. 8, p. 651-659, 2023.

ZHANG, Li et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis. **Aging (Albany NY)**, v. 13, n. 13, p. 17914, 2021.