



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**NOEL LUCAS OLIVEIRA RODRIGUES SILVA**

**O USO DO FATOR INDUZIDO POR HIPÓXIA NA ANEMIA DA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA GARANTE UM MENOR RISCO  
CARDIOVASCULAR EM RELAÇÃO AO AGENTE ESTIMULADOR  
DA ERITROPOESE? – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Autor: Noel Lucas Silva

**Orientador: Dr. José Andrade Moura Neto**

Salvador – BA

2022

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**NOEL LUCAS OLIVEIRA RODRIGUES SILVA**

**O USO DO FATOR INDUZIDO POR HIPÓXIA NA ANEMIA DA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA GARANTE UM MENOR RISCO  
CARDIOVASCULAR EM RELAÇÃO AO AGENTE ESTIMULADOR DE  
ERITROPOESE? – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao curso de medicina da Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública no componente  
Metodologia da Pesquisa III

Autor: Noel Lucas Silva

**Orientador: Dr. José Andrade Moura Neto**

Salvador - BA

2022

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a minha família, em especial a meus pais Almir e Vanderleia Rodrigues, ao meu irmão, Daniel Rodrigues e a minha avó Hermelinda Sérgio por todo apoio e companhia prestados durante, não só a produção deste trabalho, mas em toda vida.

Em seguida, um agradecimento mais do que especial a minha professora de metodologia Hermila Guedes, que sempre se mostrou disponível nas tutorias, preocupada sempre em me tranquilizar quanto aos problemas enfrentados e, principalmente, por tornar a produção deste projeto infinitamente mais leve e proveitosa.

Extendo esse agradecimento também ao Dr. José Andrade Moura Neto, que, de prontidão, aceitou me orientar nessa pesquisa, diante de um momento delicado em que, no meio do processo, precisei alterar completamente a minha linha de pesquisa, e por ter se mostrado sempre presente, contribuindo com correções e materiais, além de toda a carga teórica necessária no que tange o processo de produção científica.

Além disso, gostaria de agradecer também às professoras a todo o corpo discente e docente da Monitoria Biomorfofuncional Fundamentos Microscópicos – Histologia por me apresentarem ao mundo da produção científica, abrindo portas para a produção de material. Reforço, Principalmente o agradecimento a professora Dra. Livia Pugliesi que, em um primeiro momento, foi responsável por me orientar durante esta etapa do curso.

Ainda sobre o meu crescimento no universo da produção científica, incluo neste agradecimento os meus colegas da Liga Acadêmica de Nefrologia da Bahiana (LANEF), na qual, em conjunto com profissionais da Sociedade Brasileira de Nefrologia Regional Bahia (SBN), aos quais destaco novamente o Dr. José Andrade Moura Neto além da Dra. Ana Flávia Moura, que além de acenderem ainda mais o meu interesse pela nefrologia, confiaram em mim outras oportunidades de produção científica que corroboram para minha jornada acadêmica.

Por fim, gostaria de fazer um agradecimento mais do que especial a todos os meus amigos que me acompanharam durante todo o curso, e ajudam a fazer dessa, uma vivência muito mais leve e proveitosa, em especial a Maria Luisa Coelho, Vivian Soares, Maurício Gaspar, Gabriel Monteiro, Ananda Andrade e Tiago Britto.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença renal crônica representa hoje uma comorbidade de alta prevalência na população e tem a anemia como uma das suas principais complicações. A fisiopatologia dessa complicação é considerada multifatorial, tendo como principal fator a baixa produção de eritropoetina renal, porém com um forte componente inflamatório associado. O tratamento da anemia nesses pacientes ainda não está muito bem estabelecido, e deve ser minuciosamente analisado para cada paciente, levando em consideração fatores como o risco cardiovascular inerente de cada paciente. Nesse contexto, os principais representantes farmacológicos para este tratamento são os agentes estimuladores da eritropoese (ESA) e os estimuladores da enzima prolil-hidroxilase induzida por hipóxia (HIF-PHI). **OBJETIVO:** Avaliar o risco cardiovascular envolvido no tratamento da anemia no paciente com doença renal crônica em uso de HIF-PHI. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática com busca feita no PubMed, com ensaios clínicos publicados entre 2017 e 2022 que avaliem o risco cardiovascular envolvido no tratamento farmacológico da anemia no paciente com doença renal crônica. **CONCLUSÃO:** O uso de HIF-PHI no tratamento da anemia no paciente com DRC se mostrou, a princípio, mais eficaz na correção dos valores de hemoglobina e não inferior quanto ao aumento do risco cardiovascular quando comparado ao uso dos ESA, no entanto, ainda faltam estudos para a avaliação de outros efeitos colaterais envolvidos nesse medicamento.

**Palavras-chave:** Anemia, Doença Renal Crônica, Risco Cardiovascular, ESA, HIF-PHI

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic kidney disease currently represents a highly prevalent comorbidity in the population and anemia is one of its main complications. The pathophysiology of this complication is considered multifactorial, with the main factor being the low production of renal erythropoietin, but it also has a strong inflammatory component associated. The treatment of anemia in these patients is still not very well established, and must be carefully analyzed for each patient, taking into consideration factors such as the inherent cardiovascular risk of each patient. In this context, the main pharmacological representatives for this treatment are erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI). **OBJECTIVE:** To assess the cardiovascular risk involved in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease using HIF-PHI. **METHODOLOGY:** This is a systematic review using a PubMed search, with clinical trials published between 2017 and 2022 that evaluated the cardiovascular risk involved in the pharmacological treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. **CONCLUSION:** The use of HIF-PHI in the treatment of anemia in patients with CKD proved to be, at first, more effective in correcting hemoglobin values and not inferior in terms of increased cardiovascular risk when compared to the use of ESAs, however, studies to evaluate other side effects involved in this drug are still lacking.

**Keywords:** Anemia, chronic Kidney Disease, Cardiovascular Risk, ESA, HIF-PHI.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
2.1 OBJETIVO GERAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	7
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	7
3.2 ANEMIA NA DRC .....	8
3.3 TRATAMENTO DA ANEMIA NA DRC .....	9
3.3.1 ESA.....	10
3.3.2 CORREÇÃO DE FERRO.....	11
3.3.3 HIF-PHI .....	12
4. METODOLOGIA.....	13
4.1 DESENHO DE ESTUDO.....	13
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E PESQUISA.....	13
4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	13
4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	13
4.5 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS .....	13
4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	15
5. RESULTADOS .....	15
5.1 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS .....	15
5.2 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS .....	15
6- DISCUSSÃO.....	18
7- CONCLUSÃO.....	19
LISTA DE REFERÊNCIAS.....	20

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é definida por alterações, sejam essas funcionais ou estruturais, dos rins que persistam por mais de 3 meses(1). Apesar de ser extremamente presente a nível global, é difícil se obter uma real proporção de sua prevalência, visto que, ela tende a ser assintomática até os estágios mais avançados(2).

A DRC cursa com diversas complicações, dentre elas, uma das mais prevalentes, principalmente se referindo aos estágios mais tardios, é a anemia, que corresponde a uma baixa concentração de hemoglobina no sangue(3,4). A anemia na DRC, em geral, tende a ser normocítica, normocrômica e hipoproliferativa, e tem como seu principal mecanismo a deficiência da produção renal de eritropoietina além disso, por apresentar um mecanismo inflamatório importante na sua fisiopatologia, constantemente é associada também a uma deficiência de ferro(5).

Ainda não se foi estabelecido um consenso sobre o tratamento da anemia para o paciente com DRC. Apesar da anemia em si gerar uma queda na qualidade de vida e um aumento da morbi-mortalidade desses pacientes, os tratamentos disponíveis hoje tendem a apresentar efeitos adversos importantes, incluindo eventos cardiovasculares. Por isso, é necessária uma avaliação individual de risco benefício antes de se iniciar qualquer terapia(6)

A reposição de ferro e o uso de agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) são hoje o carro chefe do tratamento medicamentoso da anemia(6). No entanto, existe hoje uma nova classe de medicamento conhecida como estabilizadores do fator induzível por hipóxia e inibidores da prolil-hidroxilase (HIF-PHI), que vem apresentado resultados promissores, porém com uma ampla possibilidades de efeitos colaterais que ainda estão em estudo(7). Sendo assim, visando tornar o tratamento da anemia nesses pacientes cada vez mais seguro, é preciso que seja avaliado, com cautela, o risco cardiovascular envolvido no uso dos HIF-PHI.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o risco cardiovascular do HIF-PHI no tratamento da anemia paciente com doença renal crônica

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comparar o risco cardiovascular do HIF-PHI com as opções disponíveis de tratamento para a anemia na doença renal crônica
2. Compreender os efeitos adversos envolvidos no tratamento com HIF-PHI

## **3. REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA**

A doença renal crônica (DRC) é definida, de acordo com o kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) como alterações funcionais ou estruturais dos rins que estejam presentes por um intervalo de pelo menos 3 meses(1). Dessa forma, devido a amplitude dessa definição, e por muitas vezes se mostrar de forma assintomática, principalmente em estágios iniciais, é difícil termos uma real noção da prevalência dessa doença. No entanto, estima-se que cerca de 15% da população mundial seja portadora de DRC(2). Ademais, tem-se notado um importante aumento nos últimos anos dessa prevalência, principalmente ao que se refere a países subdesenvolvidos e em desenvolvimento(2,8).

Além disso, a DRC é considerada uma patologia multifatorial, tendo como principais causa a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a diabetes melito (DM). No entanto, é válido destacar também a prevalência de glomerulopatias e de doenças genéticas (como a doença renal policística) como importantes causadores da DRC em um contexto global(9).

A fim de garantir um melhor direcionamento no acompanhamento e tratamento desses pacientes, o KDIGO propôs, em 2012, uma nova classificação de DRC, levando em consideração a taxa de filtração glomerular, em que o paciente pode ser classificado em 6 estágios (do G1 ao G5, com o G3 sendo dividido em 3a e 3b). Além disso, o KDIGO também leva em consideração os níveis de albuminúria (perda de albumina pela urina) do paciente, sendo essa classificada em A1, A2, A3(1). A classificação KDIGO pode ser mais bem visualizada na figura 1.



**Figura 1 – classificação da DRC pelo KDIGO**

			Categoria dos níveis de albuminúria Descrição e intervalo			
			A1	A2	A3	
			Normal para ligeiro aumentado <30 mg/g <3 mg/mmol	Aumento moderado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Aumento grave >300 mg/g >30 mg/mmol	
Categorias de GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Posto isso, é preciso ressaltar que a DRC não tem cura e o seu manejo visa retardar a sua progressão, garantindo uma melhor qualidade de vida para os pacientes(9,10). Dessa forma, precisamos reconhecer quais são as principais complicações decorrentes da redução da função renal, bem como o seu manejo clínico e terapêutico. Assim, pacientes portadores de DRC, tendem, com a progressão da doença, a cursar com alterações no controle volêmico, e consequente descompensação da HAS, doença mineral óssea, decorrente de alterações no metabolismo do fósforo e do cálcio, com consequente elevação dos níveis séricos de PTH; além de um quadro muito característico de anemia – a ser discutido neste projeto – relacionado principalmente, com uma deficiência relativa de eritropoetina (EPO)(3,4,11).

### 3.2 ANEMIA NA DRC

A anemia corresponde a um distúrbio sanguíneo em que se apresenta uma baixa concentração de hemoglobina (Hb) no sangue (inferior a 130g/L em homens e a 120g/L em mulheres)(12), e corresponde a uma complicação extremamente prevalente da DRC, com sua prevalência sendo estimada em mais de 50% quando nos referimos a pacientes em estágios mais avançados da doença.(13)

A anemia na DRC tem como principal mecanismo fisiopatológico os baixos níveis relativos de EPO, que apesar de, em geral, estar em níveis séricos considerados normais, se encontra de 10-100 vezes menor do que o esperado para o grau de anemia apresentado por aquele paciente(5). No entanto, a anemia da DRC é considerada multifatorial, tendo com alguns dos outros mecanismos colaboradores(5,6):

- O componente inflamatório da DRC, com aumento de interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR)

- Maior predisposição a sangramentos (agregação plaquetária deficiente)
- Menor sobrevida eritrocitária nos pacientes com DRC
- Quadro de desnutrição

Nesse contexto, analisando os fatores contribuintes, temos que o estado inflamatório produzido pela DRC leva a um aumento da produção hepática de hepcidina, que, por sua vez, inibe a reabsorção duodenal de ferro, bem como a mobilização dos estoques de ferro do sistema reticuloendotelial (SRE)(14,15). Dessa forma, podemos inferir que a deficiência de ferro (seja essa relativa ou absoluta) também tem uma contribuição importante na sua fisiopatologia(6,14). Além do mais, quando avaliada, a anemia na DRC é tipicamente caracterizada como uma anemia normocítica, normocrômica e hipoproliferativa, e é responsável por uma redução na qualidade de vida e aumento da morbi-mortalidade dos pacientes com DRC(5,16).

Nesse cenário, a anemia no paciente com DRC tem sido relacionada com diversas complicações, como redução de capacidade cognitiva e/ou física, fadiga e alterações na imunidade e distúrbios do sono. No entanto, é preciso destacar também a relação prevalente entre anemia e complicações cardiovasculares(3,4). Posto isso, esses pacientes, devido a menor concentração sanguínea de oxigênio, desenvolvem alguns mecanismos compensatórios para que seja realizada uma oxigenação efetiva dos tecidos, dentre elas o aumento do débito cardíaco, que a longo prazo, se associa à hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e à doença isquêmica, sendo relacionada ao aumento do risco cardiovascular dessa população(17). Por fim, também são relatados em alguns estudos uma correlação entre níveis mais baixos de Hb com um maior risco de iniciar a diálise, devido, aparentemente, a uma maior hipóxia tubular, com piora da doença renal(18).

### **3.3 TRATAMENTO DA ANEMIA NA DRC**

O tratamento da anemia no paciente com DRC ainda não está bem estabelecido. Apesar de dispormos de algumas opções para esse tratamento, o manejo, bem como a análise risco/benefício, deve ser realizado de forma muito cautelosa e minuciosa para evitar o surgimento de efeitos adversos e complicações, visando, principalmente minimizar e/ou evitar transfusões sanguíneas(6). Dentre as opções existentes hoje em dia, temos os agentes estimuladores da eritropoiese (ESA), e, mais recentemente os estabilizadores do fator indutor de hipóxia (HIF) também conhecidos como estimuladores da enzima prolil-hidroxilase induzida por hipóxia (HIF-PHI). Além disso, esses pacientes podem, em alguns casos, se beneficiar

também da reposição de ferro, uma vez que há, muitas vezes, deficiência de ferro associada ao quadro clínico.

Além disso, para pacientes com DRC, é preciso saber que o tratamento a anemia apresenta uma meta de valores para hemoglobina entre 10 e 12g/dl (recomendação da sociedade brasileira de nefrologia – SBN) ou netão mantidos em torno de 11,5g/dl de acordo com o KDIGO. Essa determinação ocorre devido a um maior risco de eventos cardiovasculares e maior velocidade de progressão da DRC nessa população quando os níveis séricos de Hb são corrigidos para valores acima de 12,5g/dl(19,20)

### **3.3.1 ESA**

O manejo da anemia nos pacientes com DRC mudou de rumo no final dos anos 80 com o advento da eritropoetina recombinante humana (epoetina-alfa). Antes dessa medicação os pacientes tinham como única opção para correção da anemia grave a transfusão sanguínea. Nesse contexto, a epoetina-alfa revolucionou o tratamento da anemia nesses pacientes ao permitir que a medula óssea dos pacientes voltasse a produzir a linhagem vermelha(9). A medicação, no entanto, apresentava apenas administração por via subcutânea ou intravenosa, além de uma meia-vida curta (6-8 horas aproximadamente), com necessidade de aplicação de 2 a 3 vezes por semana(21). Nesse cenário, com intuito de aumentar a meia-vida da medicação, foram realizadas algumas alterações na molécula que geraram os ESA de segunda (darbepoetina) e de terceira (Ativador Contínuo do Receptor de Eritropoetina – CERA) geração(22).

No entanto, é preciso destacar que o uso dos ESA deve ser resguardado para situações específicas, com terapia individualizada para cada paciente e com acompanhamento constante, a fim de evitar efeitos adversos. As recomendações para a terapia com ESA são(23):

- Paciente com diagnóstico de anemia em pacientes com DRC, com causas corrigíveis tratadas e estoques de ferro adequados.
- Avaliação de risco/benefício.
- Maior cautela em pacientes com neoplasias ativas, história prévia de AVE e neoplasia prévia.
- Avaliação do peso e da Hb inicial para definição da posologia

- O aumento mensal da Hb deve se manter em 1-2,0 g/dl. Caso se mantenha abaixo de 1,0 g/dl aumentar a dose em 25%. Caso se mantenha superior a 2,0 g/dl, reduzir a dose em 25-50%.
- Se Hb > 13 g/dl, interromper tratamento

Por outro lado, é importante destacar que, apesar dos potenciais benefícios com o tratamento, existem evidências que o uso inadequado da medicação, principalmente para correções completas da anemia (Hb > 13 g/dl) a o aumento do risco de HAS, trombose de acesso vascular e AVE. Além disso, foi relatado um aumento da mortalidade em pacientes com neoplasias ativas(24–27).

### 3.3.2 CORREÇÃO DE FERRO

O ferro corresponde a um importante ingrediente na produção do componente heme, logo para que tenhamos uma produção efetiva de linhagem vermelha pela medula óssea, precisamos de níveis adequados desse mineral. Sendo assim, como na anemia dos pacientes com DRC, como supracitado, é comum uma deficiência de ferro associada, a reposição de ferro, em geral, se faz necessária (podendo ser, em alguns casos, a única terapia de escolha). Dessa forma, a reposição de ferro pode ser utilizada como uma forma de retardar ou evitar o início da terapia com ESA(5,28).

Sendo assim, a reposição de ferro nessa população pode ser feita por via de administração oral ou IV. No entanto, a reposição oral deve ser resguardada para casos específicos, uma vez que esses pacientes tendem a ter uma menor absorção de ferro pela elevação da hepcidina. Essas condições são, segundo a SBN(28):

- DRC estágios 1 e 2 com ferritina e saturação de transferrina abaixo dos valores de referência
- DRC estágios 3 a 5, não dialíticos ou em diálise peritoneal, com ferritina maior que 100ng/mL e saturação de transferrina inferior a 20% que não estejam em terapia com ESA

No entanto, vale destacar que a reposição de ferro não corresponde a uma terapia livre de efeitos adversos. Alguns estudos sugerem que reposição de ferro IV deve ser evitada em pacientes com infecção sistêmica ativa por risco de piora do quadro infeccioso(29). Além disso,

há também um risco de reações relacionadas a ferro livre na circulação sanguínea, como deposição de ferro nos tecidos (principalmente fígado) e dano tecidual por estresse oxidativo. Esses efeitos adversos têm uma maior relação com a reposição por via IV(30).

### **3.3.3 HIF-PHI**

Para entendermos os mecanismos de ação dessa nova classe medicamento, precisamos revisitar o processo de resposta do nosso corpo em situações de hipóxia. Nesse sentido, em situações em que há uma redução da concentração de oxigênio no nosso sangue, há uma resposta adaptativa através da produção de um fator de transcrição conhecido como fator induzido por hipóxia (HIF)(31,32). Os HIFs apresentam duas subunidades, uma subunidade alfa (mediada por oxigênio) e uma subunidade beta (unidade constitutiva). Assim, nessas situações, a maior produção desse fator gera algumas respostas adaptativas, como o estímulo a eritropoiese e a angiogênese(7). No entanto, em situações de normóxia, há a degradação da subunidade alfa através da enzima HIF-prolil-hidroxilase. Dessa forma, os HIF-PHI atuam com dois mecanismos principais: a estabilização do HIF e a inibição da prolil-hidroxilase, visando principalmente o estímulo à produção endógena de EPO e, conseqüentemente, a eritropoiese(33).

No entanto, é importante destacar que o HIF representa um mecanismo adaptativo com diversas vias de ação, e não exclusivamente na eritropoiese, por isso, há uma certa preocupação com os possíveis efeitos colaterais apresentados(7). Dessa forma, algumas das possibilidades de efeitos adversos cogitados incluem uma maior predisposição a retinopatia proliferativa e ainda uma maior predisposição ou progressão de certos tipos de neoplasias pelo seu efeito angiogênico e progressão da doença renal policística autossômica dominante (DRPAD)(34). Além disso, é importante destacar que não se pode atestar a eficácia e segurança desse medicamento a longo prazo, por se tratar de uma medicação muito recente.

Por fim, os efeitos cardiovasculares da medicação ainda estão em estudo e, portanto, não se encontram dados concretos sobre isso. No entanto, alguns estudos preliminares baseados nos mecanismos de ação desses fármacos, levantam como possíveis efeitos adversos uma maior propensão de eventos tromboembólicos, elevação ou episódios de descompensação da pressão arterial sistêmica, além de quadros de hipertensão pulmonar.(34,35).

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 DESENHO DE ESTUDO**

O tipo de estudo a ser realizado nesse projeto é uma revisão sistemática

### **4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E PESQUISA**

A busca dos artigos para esse estudo foi realizada pela plataforma PubMed, por meio da combinação dos operadores booleanos “AND” e “OR”, com os termos de Medical Subject Headings (MeSH), sendo a estratégia final de busca: (((anemia) AND (chronic kidney disease)) AND (hypoxia-inducible factor)) OR (erythropoiesis stimulating agents)) AND (heart disease risk)). Além disso, a fim de filtrar melhor os resultados encontrados, foram aplicados os filtros “full text”; “clinical trial” e “randomized controlled trial”. Ademais, foram buscados artigos publicados em língua inglesa e publicados entre 2017 e 2022.

### **4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Foram incluídos nessa pesquisa artigos resultantes de ensaios clínicos randomizados ou não, em língua inglesa publicados entre 2017 e 2022 que abordem o tratamento farmacológico da anemia no paciente com doença renal crônica com uso do fator indutor de hipóxia ou agentes estimuladores da eritropoiese e que analisem o risco cardiovascular envolvidos nesse tratamento. Como critério de exclusão temos artigos que não apresentem resumo ou abstract

### **4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

A leitura do título e dos resumos da seleção primária de cada publicação pré selecionada foi realizada por um pesquisador para a identificação daqueles que preencham os critérios de inclusão. Posteriormente, o pesquisador realizou a seleção secundária dos artigos, realizando a sua leitura integral com base nos critérios de elegibilidade supracitados.

A seleção dos estudos foi realizada com auxílio da plataforma Rayyan – Intelligent Systematic Review.

### **4.5 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS**

Os dados foram extraídos mediante leitura integral dos estudos, incluindo registro de (autores, país, ano de estudo, tamanho da amostra). As variáveis analisadas foram: (país, tratamento farmacológico, tamanho da amostra, estadiamento do quadro de DRC dos pacientes, presença de eventos cardiovasculares e valores iniciais dos níveis de hemoglobina). Os dados foram distribuídos e apresentados em tabelas de acordo com as variáveis previamente definidas, sendo utilizado, para isso, o software Microsoft Office Excel 2016. Para avaliação da qualidade dos artigos, foi utilizado o CONSORT(36), a ser aplicado pelos dois autores e, caso haja

discordância, por um terceiro avaliador. A avaliação de qualidade dos artigos selecionados está exposta abaixo (quadro 1)

**Quadro 1 - Avaliação de qualidade pelo CONSORT**

Critério CONSORT	SINGH ET AL	EISENGA ET AL	MARK ET AL	MC CAUSLAND ET AL
1a	Red	Red	Green	Green
1b	Green	Green	Green	Green
2a	Green	Green	Green	Green
2b	Green	Green	Green	Green
3a	Green	Green	Green	Green
3b	Green	Green	Blue	Blue
4a	Green	Green	Green	Green
4b	Green	Green	Green	Red
5	Green	Green	Green	Green
6a	Green	Red	Green	Green
6b	Green	Red	Blue	Green
7a	Green	Green	Green	Green
7b	Blue	Blue	Blue	Blue
8a	Green	Green	Red	Green
8b	Green	Green	Green	Green
9	Green	Green	Red	Red
10	Green	Green	Red	Red
11a	Green	Blue	Blue	Green
11b	Green	Green	Green	Green
12a	Green	Green	Green	Green
12b	Green	Red	Green	Green
13a	Green	Green	Green	Green
13b	Green	Green	Green	Green
14a	Red	Green	Green	Green
14b	Green	Blue	Blue	Blue
15	Green	Green	Green	Green
16	Green	Green	Green	Green
17a	Green	Green	Green	Green
17b	Green	Blue	Green	Green
18	Green	Green	Green	Green
19	Green	Green	Green	Green
20	Green	Green	Green	Green
21	Green	Green	Green	Green
22	Green	Green	Green	Green
23	Green	Green	Green	Green
24	Green	Green	Green	Red
25	Green	Green	Green	Green

<b>LEGENDA</b>		
	SIM	
		NÃO
		
		Não se aplica

## 4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

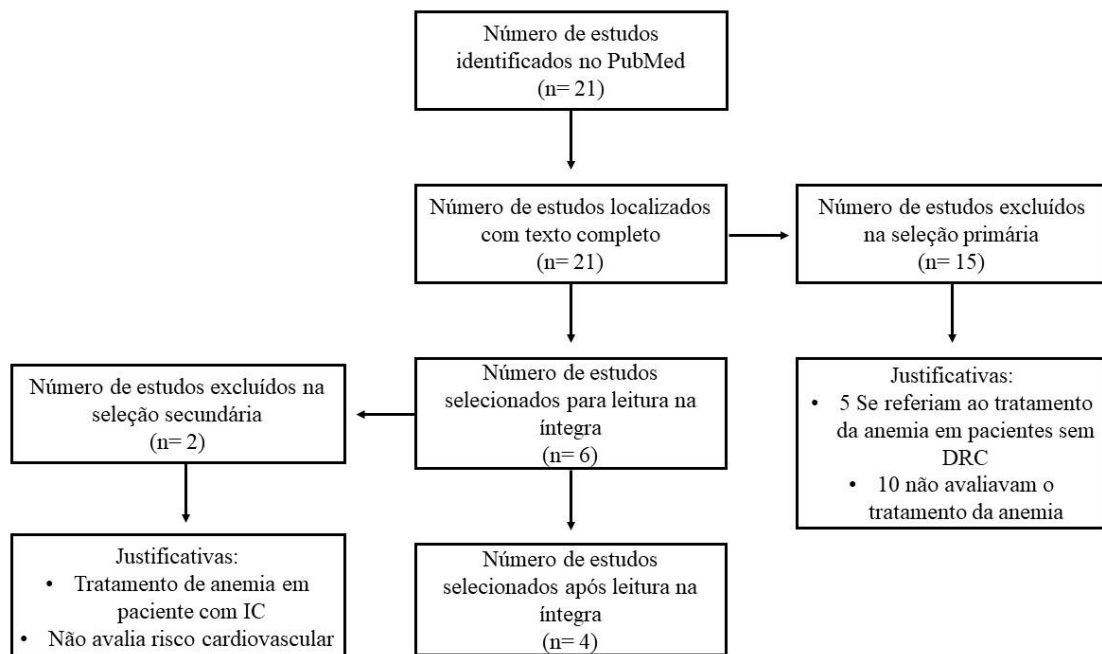
Por se tratar de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão ao CEP.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Após encontrar 21 resultados no PubMed de acordo com a estratégia de busca previamente estabelecida na metodologia, 15 foram excluídos na seleção primária após leitura de títulos e resumos, sendo assim, 6 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 2 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão. Portanto, foram selecionados 4 artigos para esta revisão sistemática. O fluxograma que demonstra essa seleção está exposto na figura 2.

**Figura 2 – fluxograma de seleção dos artigos**



### 5.2 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

#### SELECIONADOS

Os 4 artigos incluídos nessa revisão passaram por uma avaliação de qualidade através do questionário CONSORT. Os resultados dessa avaliação estão expostos no quadro 1.

#### Características gerais dos estudos selecionados

Dos 4 estudos selecionados, 3 foram produzidos nos EUA (sendo um desses multicêntrico com dados extraídos em 35 países) e o artigo restante na França. Os estudos foram publicados entre 2018 e 2021. Todos os artigos representam ensaios clínicos randomizados,



sendo dois deles uma subanálise de dois projetos maiores. Quanto ao tamanho das amostras, os estudos apresentam uma média de amostra aproximada em 1.438 pacientes, sendo que a menor amostra era de 56 pacientes e a maior 2964 pacientes. Os dados podem ser melhor observados no tabela 1.

**Tabela 1 – Dados gerais dos artigos estudados**

Título	Autores	Ano	País	Amostra	Randomização	Pontuação CONSORT
Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis	SINGH ET AL	2021	EUA (31 países)	2964	Sim	Vide planilha 2
Epoetin Beta and C-Terminal Fibroblast Growth Factor 23 in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease	EISENGA ET AL	2019	Holanda	56	Sim	Vide planilha 2
Stroke in Hemodialysis Patients Randomized to Different Intravenous Iron Strategies: A Prespecified Analysis from the PIVOTAL Trial	MARK ET AL	2021	EUA	2141	Sim	Vide planilha 2
Treatment of Anemia With Darbepoetin Prior to Dialysis Initiation and Clinical Outcomes: Analyses From the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT)	MC CAUSLAND ET AL	2018	EUA	590	Sim	Vide planilha 2

### Características específicas dos estudos selecionados

Na análise específica dos artigos selecionados foram extraídos dados como: tratamento de escolha; perfil amostral; estadiamento da DRC; níveis iniciais de Hb; melhora da anemia; presença de eventos cardiovasculares.

O artigo SINGH ET AL apresenta o uso do daprodustat (HIF-PHI) em comparação com epoetina alfa ou com darboetina (ESA). Os pacientes eram majoritariamente homens brancos, e todos estavam em algum tipo de terapia de substituição renal (hemodiálise ou diálise peritoneal). Quanto aos níveis séricos de Hb, foram incluídos pacientes que apresentavam Hb entre 8.0 e 11.5 g/dL. No que se refere à melhora da anemia, foi relatado um maior aumento dos níveis de Hb no grupo HIF-PHI em relação ao ESA, indicando, possivelmente, um tratamento mais eficiente. No entanto, ao que se refere ao acontecimento de eventos cardiovasculares adversos maiores, (como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico) durante o seguimento do estudo, no entanto, não foi percebido uma diferença relevante de prevalência entre grupos.(37)

No estudo realizado por EISENGA ET AL foram selecionados pacientes com DRC com uma TFG estimada em 20 – 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e insuficiência cardíaca com anemia, sendo estes, em sua maioria, homens com uma média de idade de 74 anos. O tratamento da anemia foi realizado com uma ESA (epoetina beta). Os níveis iniciais de Hb incluídos no estudo estavam entre 10.2 e 12.7 g/dL para homens e entre 10.2 e 12.0 g/dL para mulheres. Durante o seguimento do estudo foi relatada uma melhora dos níveis de Hb nos grupos com a terapia

medicamentosa, no entanto, não foi observada melhora no grupo controle. O estudo visava analisar, através de um biomarcador, o aumento da mortalidade nesse perfil de paciente através do uso de ESA. Foram relatados 6 óbitos durante o seguimento do estudo, sendo desses 5 por causas cardiovasculares (1 secundário a sepse abdominal), sendo 3 desses óbitos no grupo controle.(38)

O estudo descrito por MARK ET AL analisou retrospectivamente o ensaio clínico randomizado PIVOTAL e avaliou a prevalência de acidente vascular encefálico em pacientes com DRC tratando anemia. O estudo em questão inclui pacientes dialíticos, em uso de ESA (níveis de Hb entre 10 e 12 g/dL), e uma concentração sérica de ferritina inferior a 400 mg/L e saturação de transferrina inferior a 30%. A terapia analisada foi a infusão venosa de ferro, sendo que em um dos grupos foi realizada uma infusão em altas doses de ferro, a medida em que no outro grupo foram infundidas baixas doses de ferro. Quanto ao acontecimento de AVE, foi concluído que o uso da infusão de ferro para o tratamento da anemia não foi responsável por aumentar o risco inerente desse perfil de paciente.(39)

Por fim, o estudo de MC CAUSLAND ET AL realizou a análise retrospectiva do estudo TREAT, selecionando pacientes deste estudo com diabetes melitos tipo II e DRC, com uma taxa de filtração estimada entre 20 e 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e níveis séricos de Hb inferiores a 11 g/dL, e que iniciaram alguma TSR (hemodiálise ou diálise peritoneal) durante o seguimento do estudo, totalizando 590 pacientes dos 4038 pacientes do estudo original. A intervenção nesse estudo foi realizada com a darbopoetina. No que se refere a eventos cardiovasculares, o estudo não demonstrou diferença significativa em relação a IAM e insuficiência cardíaca entre o grupo darbopoetina e o placebo, no entanto, o grupo que recebeu darboepoetina apresentou um maior índice de AVE nesse perfil de pacientes.(40)

A presença de eventos cardiovasculares em resposta ao tratamento da anemia descrita nos artigos analisados está sumarizada na tabela 2

**Tabela 2 – eventos cardiovasculares relatados em cada estudo**

Autores	Terapia medicamentosa em estudo	Eventos cardiovasculares relatados
SINGH ET AL	HIF-PHI X ESA	Evento cardiovascular adverso maior: HIF-PHI se mostrou não inferiro em relação a ESA
EISENGA ET AL	ESA	O uso de ESA, a longo prazo, em pacientes com ICC está relacionado a uma maior mortalidade, evidenciada pelos níveis do biomarcador C-terminal FGF23
MARK ET AL	Infusão venosa de ferro em altas x em baixas doses	A infusão venosa de ferro em altas doses não se mostrou com um fator que predisponha a AVE
MC CAUSLAND ET AL	ESA	O uso de ESA não demonstrou um aumento da prevalência de IAM e ICC em pacientes com DM2, no entanto apresentou uma maior prevalência quanto a AVE

## 6- DISCUSSÃO

Como supracitado nesta revisão, o tratamento da anemia no paciente com DRC ainda não está completamente estabelecido e deve ser analisado minuciosamente para cada paciente. Fatores como custo-benefício, melhora da qualidade de vida, devem ser levados em consideração antes de se iniciar qualquer terapia medicamentosa disponível(6). É preciso também que seja levado em consideração o alto risco cardiovascular inerente a esse perfil de pacientes – uma vez que, além da própria nefropatia e da anemia, que por si só já predispõem a uma maior prevalência de eventos cardiovasculares,(17,18) em geral, cursam com outras doenças associadas, como HAS e DM(1,2). Também deve ser considerado aumento do risco cardiovascular, caso o tratamento seja mal administrado, promovendo, por exemplo um aumento muito expressivo nos valores de hemoglobina(19,20).

Considerando os fatores acima, e visando reduzir esse risco cardiovascular inerente, os estudos selecionados para esta revisão não demonstram uma diferença expressiva nesse sentido; porém alguns fatores podem ser levados em consideração como:

- Os HIF-PHI são medicamentos novos, que apresentaram, aparentemente, uma melhor eficácia na correção dos valores de hemoglobina desses pacientes, de acordo com o estudo SINGH ET AL, sem ultrapassar o limite pré-estabelecido, e foram

considerados não inferiores em relação ao risco cardiovascular quando comparados com ESA. Nesse sentido, o estudo evidenciou que o grupo daprodustate apresentou um aumento médio nos valores de hemoglobina de 0,28 g/dL em um intervalo de 28 semanas contra 0,18 g/Dl no grupo controle no mesmo intervalo de tempo. (37)

- Por ser uma nova classe de medicamentos, apesar de promissores, os HIF-PHI ainda não apresentam um perfil de efeitos colaterais e pleiotrópicos bem estabelecidos, com efeitos a longo prazo desconhecidos(34,35); havendo necessidade de mais estudos quanto a isso. Além disso, o único representante dos HIF-PHI investigado nessa revisão foi o daprodustate, não tendo sido encontrados dados sobre os outros fármacos representantes do grupo quanto ao risco cardiovascular.
- Apesar de ser um medicamento já utilizado há muito tempo, os ESA não estão livres de risco, e como evidenciado no estudo MC CAUSLAND ET AL pode ocasionar um aumento na prevalência de AVE em pacientes portadores de DM 2, devendo ser prescrito, portanto, com ainda mais cautela nesse perfil de paciente. (40)
- A reposição de ferro, como já preconizado, sempre deve ser considerada em casos de anemia ferropriva associada, como uma tentativa de adiar ou evitar o tratamento com ESA ou HIF-PHI.(5,28,30)

## **7- CONCLUSÃO**

É possível concluir com base nesta revisão que, apesar dos HIF-PHI apresentarem uma relação de não inferioridade quanto ao aumento do risco cardiovascular e serem drogas também eficazes no tratamento da anemia no paciente com DRC, ainda faltam dados quanto a outros efeitos colaterais envolvidos nesse tratamento, suscitando novos estudos.

Dessa forma, o tratamento deve continuar sendo feito de forma minuciosa com um acompanhamento próximo e individualizado para cada paciente.

**LISTA DE REFERÊNCIAS**

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;3(1).
2. Hill, Nathan R. STF, Oke JL, Hirst JA, Christopher, O’Callaghan A, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;67(5).
3. Johnson RJ. *Nefrologia Clínica.* 1st ed. 2016.
4. Riela MC. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos.* 6th ed.
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631–4.
6. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):456–68.
7. Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs [Internet].* 2018;27(7):613–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1493455>
8. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet [Internet].* 2015;385(9963):117–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
9. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet [Internet].* 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
10. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017;390(10105):1888–917.
11. Martins M de A. *Clínica Médica.* 3rd ed. 2016.

12. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50.
13. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2014;9(1):2–5.
14. Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal anemia of inflammation: The name is self-explanatory. *Blood Purif*. 2011;32(3):220–5.
15. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* [Internet]. 2003;102(3):783–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-03-0672>
16. A. G-B, B. F, R. O, J. R. The influence of inflammation on anemia in CKD patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(3). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2003658122%0Ahttp://dx.doi.org/10.3390/ijms21030725>
17. Al-Jarallah M, Rajan R, Al-Zakwani I, Dashti R, Bulbanat B, Sulaiman K, et al. Incidence and impact of cardiorenal anaemia syndrome on all-cause mortality in acute heart failure patients stratified by left ventricular ejection fraction in the Middle East. *ESC Hear Fail*. 2019;6(1):103–10.
18. Rossert J, Froissart M, Jacquot C. Anemia management and chronic renal failure progression. *Kidney Int*. 2005;68(SUPPL. 99):76–81.
19. McMurray JJV, Parfrey PS, Adamson JW, Aljama P, Berns JS, Bohlius J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(4):279–335.
20. Bregman R, Pecoits-Filho R. Hemoglobin target range. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2014;36(1):24–6.
21. Subjects S. SUBCUTANEOUS COMPARED WITH INTRAVENOUS EPOETIN IN PATIENTS. *New England Journal of Medicine*. 1998;
22. Macdougall IC. Recent Advances in Erythropoietic Agents in Renal Anemia. *Semin Nephrol*. 2006;26(4):313–8.

23. Abreu PF, Romão Junior JE, Bastos MG ome. Use of erythropoiesis stimulating agents. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2014;36(1):19–23.
24. Viviani S. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med.* 2011;365:687–96.
25. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085–98.
26. Zeeuw D De, Ph D, Eckardt K, Feyzi JM, Ivanovich P, McMurray JJ V, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2009;
27. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4996–5010.
28. Abensur H, Castro MC arlo. M. Iron supplementation in anemia treatment. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2014;36(1):15–8.
29. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr.* 2010;30(44):105–22.
30. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol [Internet].* 2010;6(12):699–710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2010.139>
31. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-Inducible Factors and the Response to Hypoxic Stress. *Mol Cell.* 2010;40(2):294–309.
32. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Natl Inst Heal.* 2012;
33. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
34. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H. A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Ren Replace Ther.* 2020;6(1):1–14.

35. Tanaka T, Eckardt KU. HIF Activation Against CVD in CKD: Novel Treatment Opportunities. *Semin Nephrol* [Internet]. 2018;38(3):267–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.02.006>
36. Lista de informações CONSORT 2010. 2010;1–3.
37. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2325–35.
38. Eisenga MF, Emans ME, van der Putten K, Cramer MJ, Diepenbroek A, Velthuis BK, et al. Epoetin Beta and C-Terminal Fibroblast Growth Factor 23 in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16):1–9.
39. Mark PB, Jhund PS, Walters MR, Petrie MC, Power A, White C, et al. Stroke in Hemodialysis Patients Randomized to Different Intravenous Iron Strategies: A Prespecified Analysis from the PIVOTAL Trial. *Kidney360*. 2021;2(11):1761–9.
40. Mc Causland FR, Claggett B, Burdmann EA, Chertow GM, Cooper ME, Eckardt KU, et al. Treatment of Anemia With Darbepoetin Prior to Dialysis Initiation and Clinical Outcomes: Analyses From the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019;73(3):309–15. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.006>