

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE – CONITEC

*Aminoácidos + análogos associados a
dieta muito restritiva em proteínas para
pacientes adultos com doença renal
crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico*

Março, 2022

Versão 2.0

SUMÁRIO

SUMÁRIO	2
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
RESUMO EXECUTIVO.....	8
1 PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL	10
1.1 Características clínicas da doença/condição de saúde	10
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Abordagem terapêutica.....	13
1.4 Carga da doença	18
1.5 População-alvo e necessidades não-atendidas	21
2 DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA	22
2.1 Ficha técnica da tecnologia.....	22
2.2 Indicação em bula e posologia.....	23
2.3 Características farmacológicas	23
2.4 Preço proposto para incorporação	24
3 COMPARADORES PARA ESTA AVALIAÇÃO	25
4 RECOMENDAÇÕES POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	26
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	27
5.1 Métodos.....	27
5.2 Resultados.....	30
5.3 Discussão das evidências clínicas	49
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO-UTILIDADE.....	52
6.1 Resumo das características da análise de custo-utilidade	52
6.2 Objetivo.....	52

6.3	Métodos	52
6.4	Resultados	61
6.5	Discussão	66
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	69
7.1	Resumo das características da análise de impacto orçamentário	69
7.2	Objetivo.....	69
7.3	Métodos	69
7.4	Resultados	73
7.5	Discussão	75
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
9	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICES	84
	Apêndice I: Estudos excluídos e lidos na íntegra.....	84
	Apêndice II: Detalhamento sobre uso de recursos e custos adotados nas análises econômicas.....	89
	Apêndice III: Descrição da metodologia de Garneata et al (2016) (53)	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática	31
Figura 2 - Gráfico de floresta do efeito de CA + VLPD vs LPD na taxa de filtração glomerular em pacientes com DRC estágios 4-5	32
Figura 3 - Gráfico de floresta do efeito de CA + VLPD vs LPD nos níveis de colesterol em pacientes com DRC estágio 4-5	32
Figura 5. Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0	46
Figura 6. Modelo de Markov	53
Figura 7. Sobrevida livre de evento ajustada	56
Figura 8. Análise de sensibilidade determinística: Custos Incrementais	63
Figura 9. Análise de sensibilidade determinística: AVAQs Incrementais	63
Figura 10. Plano de custo-utilidade: análise de sensibilidade probabilística	65
Figura 11. Curva de aceitabilidade	66
Figura 12. Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ficha técnica da tecnologia	22
Tabela 2. Preço proposto para incorporação de Aminoácidos + análogos	24
Tabela 3. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS	27
Tabela 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.	28
Tabela 5. Resumo dos estudos primários incluídos	34
Tabela 6. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.	43
Tabela 7. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa.	45
Tabela 8. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, de acordo com a ferramenta GRADE.	47
Tabela 9. Risco de TRS aplicados ao modelo.	55
Tabela 10. Risco relativo de mortalidade por faixa etária	56
Tabela 11. Prevalência e risco de complicações associadas a TRS	58
Tabela 12. Custos das complicações associadas a TRS	58
Tabela 13. Utilização e custos de TRS.	59
Tabela 14. Uso de outros suplementos	59
Tabela 15. Parâmetros e distribuições utilizados na ASP.	60
Tabela 16. Análises de cenário da ACU	61
Tabela 17. Resultados da ACU	62
Tabela 18. Resultados das análises de cenário da ACU	66
Tabela 19. Estimativa da população elegível no ano 1.	70
Tabela 20. População elegível ao tratamento com CA + VLDP em cinco anos	70
Tabela 21. Sobrevida livre de diálise aplicada à AIO.	71
Tabela 22. Estimativa de pacientes incidentes baseado em SLD para LPD no cenário atual.	71
Tabela 23. Taxa de difusão de Aminoácidos + análogos	72
Tabela 24. Estimativa de pacientes incidentes baseado em SLD para LPD no cenário projetado.	72
Tabela 25. Estimativa de pacientes incidentes baseado em SLD para CA associado a VLDP no cenário projetado	72
Tabela 26. Resultados da AIO	73
Tabela 27. Resultados das análises de cenário da AIO	75
Tabela 28. Lista de compras públicas de cálcio 500mg em 2021 (até maio)	89
Tabela 29. Lista de compras públicas de bicarbonato de sódio 500mg em 2021 (até maio)	91
Tabela 30. Lista de compras públicas de vitamina D 1000 UI em 2021 (até maio)	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	Aminoácidos + análogos
ACU	Análise de custo-utilidade
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AIO	Análise de impacto orçamentário
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASD	Análise de sensibilidade determinística
ASP	Análise de sensibilidade probabilística
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueadores de receptores da angiotensina
BRASPEN	Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (do inglês, <i>Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i>)
BUN	Nitrogênio da ureia no sangue (do inglês, <i>blood urea nitrogen</i>)
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, <i>Disability Adjusted Life Years</i>)
DM	Diabetes mellitus
DP	Diálise peritoneal
DPA	Diálise peritoneal automatizada
DPAC	Diálise peritoneal automatizada contínua
DRC	Doença renal crônica
EA	Evento adverso
ECR	Estudo clínico randomizado
EUA	Estados Unidos da América
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HD	Hemodiálise
HR	Razão de risco (do inglês, <i>hazard ratio</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
iECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
KA	Cetoanálogo (do inglês, <i>ketoanalog</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPD	Dieta restritiva em proteínas (do inglês, <i>low protein diet</i>)

MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	Ministério da Saúde
PA	Pressão arterial
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
RAC	Razão albumina/creatinina
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RS	Revisão sistemática
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
SLD	Sobrevida livre de diálise
SNO	Suplemento nutricional oral
SUS	Sistema Único de Saúde
s-VLPD	Dieta muito baixa em proteína suplementada com cetoanálogos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
VLPD	Dieta muito restritiva em proteínas (do inglês, <i>very low protein diet</i>)
YLD	Anos vividos com incapacidade (do inglês, <i>Years Lived with Disability</i>)
YLL	Anos de vida perdidos (do inglês, <i>Years of Life Lost</i>)

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Aminoácidos + análogos (também chamados de cetoanálogos)

Indicação: Prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto) em pacientes adultos com Doença Renal Crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

Contexto: A doença renal crônica (DRC) é uma condição caracterizada por anormalidades na estrutura ou na função renal, comumente caracterizada e estagiada com base na taxa de filtração glomerular (TFG) do paciente. Ao longo do tempo, a redução da TFG gera um aumento na carga sobre os néfrons e desencadeia processos inflamatórios que levam à esclerose glomerular e à fibrose túbulo-intersticial. Estima-se que cerca de 6,7% da população brasileira apresente TFG diminuída e 0,3% em estágios 4-5, os mais graves. O objetivo do tratamento de pacientes com DRC deve ser a prevenção da progressão da doença e de suas complicações. Por isso, estratégias terapêuticas que visem retardar a iniciação de terapia renal substitutiva (TRS) são fundamentais. Atualmente, no sistema público de saúde do Brasil, a alternativa não farmacológica é a adoção de dietas restritivas em proteínas e as farmacológicas são anti-hipertensivos. No entanto, a despeito dessas medidas terapêuticas, os pacientes progridem para DRC terminal e necessitam de TRS, o que reduz consideravelmente a qualidade de vida dos mesmos e gera carga econômica relevante ao sistema. Nesse contexto, a suplementação com Aminoácidos + análogos possibilitam a adoção da dieta muito restritiva em proteínas que permitem a manutenção da função renal, do status nutricional e o retardamento da iniciação de TRS.

Pergunta de pesquisa: “O uso de Aminoácidos + análogos é seguro, eficaz e efetivo em pacientes com DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico?”

Evidências científicas: Foi desenvolvida uma revisão sistemática (RS) da literatura que recuperou 8 publicações, sendo uma RS, cinco publicações de ensaios clínicos e dois estudos observacionais que avaliaram cetônalogos + aminoácidos essenciais em associação com dieta muito restritiva em proteínas (CA + VLPD). A RS incluída reportou que CA + VLPD tem efeitos benéficos em pacientes com DRC sobre a função renal em diferentes parâmetros metabólicos, sem alteração do estado nutricional. Garneata et al. (2016), reportaram que uma menor porção de pacientes que recebeu CA + VLPD alcançou o desfecho primário iniciação de terapia de reposição renal ou redução superior a 50% na TFG na comparação com o grupo de dieta restritiva em proteína (do inglês, *low protein diet* – LPD) (respectivamente, 13% versus 42%; $p < 0,001$). Os mesmos autores reportaram que a TFG foi significativamente menor no grupo LPD na comparação com CA + VLPD ao final do acompanhamento

(10,8 mL/min [9,0-12,2] *versus* 15,1 mL/min [13,2-17,4], respectivamente; $p < 0,01$). Além disso, o conjunto das evidências mostrou que CA + VLPD foi bem tolerado e que não foram reportados eventos adversos relacionados ao tratamento.

Avaliação econômica: Uma análise de custo-utilidade (ACU) foi desenvolvida para avaliar os benefícios clínicos e custos de CA + VLPD em comparação a LPD por 30 anos. A combinação ao VLPD foi adotada, pois foi definida como o melhor tratamento para reduzir a progressão da DRC. Os dados clínicos foram obtidos do estudo clínico conduzido por Garneata et al. (2016) e os dados de custos e uso de recursos foram obtidos de fontes nacionais, majoritariamente DataSUS. CA + VLPD reduziu o tempo em TRS (7,7% vs 39,0%), gerou um incremento de 0,92 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), resultando numa razão de custo-utilidade incremental de R\$ 90.282,34/AVAQ. Isso mostra que CA + VLPD é uma estratégia terapêutica potencialmente custo-efetiva.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) comparou cenários sem e com a cobertura de CA + VLPD no SUS num horizonte de 5 anos. A análise utilizou uma abordagem epidemiológico para estimar a população-alvo. A análise estimou que 40.767 pacientes estariam elegíveis ao tratamento com CA + VLPD no ano base. Dentro do horizonte, CA + VLPD estaria associado a um impacto orçamentário total de R\$ 416.583.510. Ressalta-se que, com a disponibilização de CA + VLPD, os custos de diálise são reduzidos em 10,33% (aproximadamente R\$ 148 milhões).

Recomendações de outras agências de ATS: Até o momento de conclusão deste documento, o NICE, do Reino Unido, a CADTH, do Canadá, o PBAC, da Austrália, e o SMC, da Escócia, não haviam avaliado o uso de CA + VLPD em pacientes com DRC.

Considerações finais: CA + VLPD é importante para os pacientes e o sistema de saúde, proporcionando melhor qualidade de vida aos indivíduos com DRC e permite uma alocação efetiva dos recursos em saúde, reduzindo o uso de serviços de diálise. Portanto, entende-se que a recomendação é favorável à incorporação CA + VLPD no SUS.

1 PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

1.1 Características clínicas da doença/condição de saúde

A DRC é uma condição clínica que se define pela presença de uma anormalidade na estrutura ou na função renal durante um período maior que três meses. Isso pode incluir uma ou mais das seguintes situações: TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m²; albuminúria, com albumina urinária ≥30 mg por 24 horas ou razão albumina/creatinina (RAC) urinária ≥30 mg/g; anormalidades no sedimento urinário, na histologia ou na imagem, sugerindo dano renal; distúrbios tubulares renais; ou histórico de transplante renal (1,2).

Diferentes fatores de risco são reconhecidos para a ocorrência da DRC. Entre os fatores sociodemográficos, estão a idade (>60 anos: a prevalência da DRC nesta faixa etária é de quase 50%), sexo masculino, raça não branca, baixa renda e baixa escolaridade. Em relação aos fatores de risco clínicos, estes incluem diabetes mellitus (DM), hipertensão, doença autoimune, infecções sistêmicas (p.ex. vírus da hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana), medicamentos nefrotóxicos (p.ex. anti-inflamatórios não esteroidais – AINEs, lítio), infecções recorrentes do trato urinário, nefrolitíase, obstrução do trato urinário, malignidades, doenças periodontais, histórico de lesão renal aguda e histórico familiar de doença renal. Sobre os fatores de risco genéticos há, por exemplo, a doença renal policística, síndrome de Alport, alelos de risco do gene *APOL1* e anomalias congênitas do rim e do trato urinário. Por fim, sabe-se que fatores como ingestão aumentada de álcool, obesidade e tabagismo também aumentam o risco de ocorrência da DRC (2–4).

De acordo com as diretrizes clínicas da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), bem como outros estudos conduzidos na área, a DRC pode se enquadrar em diferentes estágios. Conforme a TFG, frequentemente estimada a partir da equação desenvolvida pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), há a possibilidade de cinco estágios (1,2,5):

- G1 (≥90 mL/min/1,73 m²), onde a função renal está normal ou aumentada. Deve haver a presença de diferentes tipos de anormalidades: na urina (p.ex. hematúria, albuminúria), na estrutura renal, nos eletrólitos (disfunção tubular renal) ou na histologia renal. Ainda, o paciente pode ter traço genético para a doença renal ou histórico de transplante renal;
- G2 (60-89 mL/min/1,73 m²), onde a função renal está ligeiramente diminuída. O paciente deve apresentar as mesmas características mencionadas anteriormente para o estágio G1;
- G3a (45-59 mL/min/1,73 m²), onde a função renal está diminuída de forma suave a moderada;
- G3b (30-44 mL/min/1,73 m²), onde a função renal está diminuída de forma moderada a grave;

- G4 (15-29 mL/min/1,73 m²), onde a função renal está severamente diminuída; e
- G5 (<15 mL/min/1,73 m²), onde o paciente apresenta insuficiência renal muito grave ou doença renal em estágio final, podendo estar em diálise ou não.

Ainda, a albuminúria também define três estágios da DRC mediante os valores da RAC urinária: A1 (<30 mg/g), onde a albumina urinária está com valores normais a suavemente aumentados; A2 (30-300 mg/g), com valores moderadamente aumentados; e A3 (>300 mg/g), com valores severamente aumentados. Por fim, a causa da DRC, que em muitas vezes provém de uma doença sistêmica, pode ter influência no seu prognóstico e tratamento (1,2).

Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na fisiopatologia da DRC. Sabe-se que, apesar dos néfrons suportarem um aumento transitório na carga de filtração glomerular, os aumentos longos ou persistentes na massa corporal (p.ex. gravidez, obesidade) promovem um mecanismo compensatório de hipertrofia do néfron. Assim, elevações persistentes na TFG e da pressão de filtração (hipertensão glomerular) implicam na hiperfiltração glomerular, desencadeada pela liberação e ligação da angiotensina II ao seu respectivo receptor. Tal cenário induz à expressão do fator de crescimento transformador alfa e do receptor do fator de crescimento epidérmico, o que resulta na hipertrofia do néfron remanescente. Essa hiperfiltração também induz danos diretos às células endoteliais, proporcionando na sequência: estresse oxidativo, descolamento e perda dos podócitos, aumento da tensão nas células mesangiais e produção de citocinas e de matriz extracelular (p.ex. fator de crescimento transformador beta). Consequentemente, tudo isso resulta em um processo inflamatório, o que leva à esclerose glomerular e à fibrose túbulo-intersticial. Ainda, a perda de néfrons em decorrência de uma lesão ou doação de um dos rins pode promover essa hipertrofia nos néfrons restantes (6,7).

No geral, os pacientes com DRC apresentam uma alta carga de sintomas tanto físicos quanto psicológicos, tornando-se mais evidentes nos estágios mais avançados da doença. Entre tais sintomas, destacam-se a ocorrência de: insônia, ansiedade e depressão, prurido urêmico, síndrome das pernas inquietas, dor crônica, sintomas gastrointestinais (p.ex. náusea, vômito, constipação) e dispneia (8). Um estudo mais específico, envolvendo pacientes com DRC em estágio final e sem manejo dialítico, apontou que os sintomas apresentados por tais indivíduos variam muito de acordo com a(s) comorbidade(s) que eles apresentam. Comumente, reportam-se: falta de energia ou fadiga (69-100%), prurido (55-84%), dor (49-73%), falta de apetite (47-71%) e dispneia (47-82%). Outros sintomas relatados incluem fraqueza, falta de concentração, dificuldade em dormir, edema e pele seca (9).

1.2 Epidemiologia

Em 2017, um total de 697,5 milhões de casos de DRC foram constatados em todo o mundo, gerando uma prevalência estimada da doença de 9,1%. Cerca de um terço de todos esses casos provém de apenas dois países: China (132,3 milhões) e Índia (115,1 milhões). Países como Bangladesh, Brasil, Indonésia, Japão, México, Nigéria, Paquistão, Rússia, Estados Unidos da América (EUA) e Vietnã contribuíram, cada um, com mais de 10 milhões de casos da doença (10).

Estratificando a DRC de acordo com seus estágios e condições clínicas, a prevalência mundial em 2017 para cada um deles foi de 5% (DRC em estágios 1-2), 3,9% (estágio 3), 0,16% (estágio 4), 0,07% (estágio 5), 0,041% (pacientes em diálise) e 0,011% (transplantados renais). Em relação à prevalência da DRC ajustada por idade, esta foi 1,29 vezes maior em mulheres (9,5%) do que em homens (7,3%). Porém, a incidência global de diálise e transplante renal ajustados por idade foi 1,47 vezes maior entre os homens (13,7 por 100.000 habitantes) do que entre as mulheres (8,6 por 100.000 habitantes), assim como a taxa global de mortalidade por DRC ajustada por idade, a qual foi 1,39 vezes maior entre os pacientes do sexo masculino (18,9 *versus* 13,6 por 100.000 habitantes) (10).

Ainda na análise dos dados de 2017, constatou-se uma mortalidade global ocasionada pela DRC de 1,2 milhões de óbitos, sendo que sua taxa em todas as idades aumentou em 41,5% durante o período de 1990 a 2017. Ao observar determinadas regiões, foi possível detectar que a taxa de mortalidade por DRC ajustada por idade aumentou em 60,9%, 60,9% e 57,3% na América Latina central, na Ásia central e na América do Norte de alta renda, respectivamente. Com estes dados, observa-se com nitidez que a carga global da DRC está sendo cada vez mais carregada por países de baixo e médio quintis de índice sociodemográfico (10,11).

Os dados sobre a incidência e prevalência da DRC no Brasil são muito esparsos, diferindo mediante as características dos estudos realizados. Por exemplo, de acordo com os dados laboratoriais de 2014-2015 da Pesquisa Nacional de Saúde (n = 7.457 indivíduos com 18 anos de idade ou mais), uma taxa de prevalência de 6,7% foi encontrada para TFG <60 mL/min/1,73 m² no país. Houve diferenças significativas nessa taxa entre os pacientes do sexo feminino (8,2%) e masculino (5,0%), além de aumentar entre aqueles com maior faixa etária (p.ex. ≥60 anos: 21,4%) e de ser maior entre os moradores da região Norte do país (9,2%). Para as outras regiões do país, a prevalência da TFG <60 mL/min/1,73 m² foi de 5,8% (Nordeste), 5,9% (Sudeste), 7,8% (Centro-Oeste) e 8,4% (Sul). Em relação à raça, não houve alteração significativa entre essas taxas de prevalência (12). O mesmo estudo ainda mostrou que indivíduos com TFG < 30 mL/min/1,73 m², que podem ser classificados em estágios G4 ou G5 de DRC, representaram cerca de 0,3% da amostra da população.

Um estudo prospectivo multicêntrico (2008-2010) que envolveu seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória) e mais de 14.500 trabalhadores ativos ou aposentados (idade: 35-74 anos), apontou uma prevalência geral da DRC no país de 8,9%,

sendo maior em indivíduos de menor nível socioeconômico, assim como em negros e indígenas (13).

1.3 Abordagem terapêutica

1.3.1 Objetivo do tratamento

De acordo com diretrizes e recomendações para prática clínica, o objetivo do tratamento de pacientes com DRC deve ser a prevenção da progressão da doença e de suas complicações (14,15). Especificamente, deve-se buscar retardar a perda da função renal e postergar a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante de rim (14).

As seções a seguir trazem as principais alternativas terapêuticas para pacientes em estágios pré-dialítico e dialítico, além das recomendações presentes nas diretrizes terapêuticas mais relevantes no cenário nacional e internacional.

1.3.2 Tratamentos

1.3.2.1 Tratamento conservador

O tratamento conservador compreende o tratamento não dialítico e envolve cuidados abrangentes com foco para o estágio de pré-diálise, tais como: intervenções para retardar a progressão da doença renal e minimizar os riscos de eventos adversos (EAs) ou complicações, principalmente os danos cardiovasculares; tomada de decisão compartilhada; gerenciamento ativo dos sinais e sintomas; apoio psicológico, social e familiar; entre outros (5,16).

Atualmente, diferentes opções de tratamento conservador são utilizadas para os pacientes com DRC. A mudança no estilo de vida é uma delas, envolvendo cessação do tabagismo, prática de exercícios físicos, redução de sobrepeso e da obesidade e melhora dos fatores ambientais (p.ex. metais pesados, infecções como malária ou leptospirose, produtos químicos industriais, poluição). Já as intervenções dietéticas abrangem, por exemplo: restrição de proteínas, o que reduz a pressão de filtração glomerular, sendo que resultados mais convincentes são alcançados com a associação da dieta hipoproteica e da ingestão de cetoanálogos; restrição de sódio; aumento da ingestão de potássio, exclusivamente para os casos em que a hipercalemia pode ser evitada; restrição de fósforo; aprimoramento da ingestão de ácido graxo poli-insaturado; restrição de açúcar; e correção da disbiose intestinal (5).

Por outro lado, a terapia farmacológica envolvida dentro do tratamento conservador da DRC tem como foco o tratamento e prevenção das complicações cardiovasculares e da própria doença renal. Isto pode incluir diferentes tratamentos mediante a condição clínica do paciente, exemplificados por: manejo da hipertensão, com o uso de anti-hipertensivos (p.ex. inibidores da enzima conversora da angiotensina – iECA, bloqueadores de receptores da angiotensina – BRA, antagonistas da aldosterona, beta-bloqueadores) para diminuir o número de mortes e EAs cardiovasculares nos pacientes com DRC em risco; para a correção da anemia, com suplementação de ferro ou uso de eritropoietina; para a prevenção da hipercalemia, com o uso de resinas de poliestireno sulfonato; para o controle glicêmico (ou seja, manejo do DM), com a administração de hipoglicemiantes orais (p.ex. inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2, inibidores da dipeptidil peptidase-4); uso de ligantes de fosfato, calcimiméticos e/ou análogos de vitamina D para as desordens minerais e ósseas; para o manejo da dislipidemia, com o uso de estatinas, podendo haver associação com ezetemibe; para a acidose metabólica, principalmente através do uso de bicarbonato; uso de terapia antiplaquetária e de antagonistas da vitamina K para o manejo de trombofilia; pirfenidona e pentoxifilina para o manejo, respectivamente, da fibrose e do processo inflamatório; entre outros (2,5,7).

Além disso, pacientes com DRC devem evitar substâncias com potencial nefrotóxico, tais como AINEs, remédios herbais contendo ácido aristolóquico ou antraquinonas e preparações intestinais à base de fosfato. Ademais, o ajuste nas doses dos medicamentos é frequentemente requerido nesse grupo populacional (2).

1.3.2.2 Terapia renal substitutiva

A terapia renal substitutiva (TRS) é aplicada quando se faz necessária a substituição das funções dos rins (ou seja, há uma falência renal) tanto na insuficiência renal aguda quanto na crônica. Seus objetivos incluem a manutenção da pressão arterial (PA) média, a perfusão cerebrovascular e a perfusão renal, além de atingir um ambiente hemodinâmico no organismo do paciente. Atualmente, há diferentes tipos de TRS; entretanto, é comum a todos eles a remoção de água e solutos e a troca de plasma através da técnica de diálise e de filtros (17).

Os principais tipos dessa terapia são: TRS contínua, hemodiálise intermitente e diálise de baixa eficiência sustentada (um método híbrido dos dois anteriores). No primeiro tipo de TRS, há a remoção contínua (ultrafiltração) através da técnica de difusão ou convecção (ou ambas) de moléculas de tamanho pequeno a médio, apresentando uma duração de 24 horas por dia. No tipo hemodiálise intermitente, há uma remoção rápida e intermitente do soluto (pequenas moléculas) através de difusão, durando de 3-5 horas por dia (geralmente, na frequência de três vezes por semana). Por fim, na diálise de baixa eficiência sustentada há a remoção das moléculas pequenas a médias de soluto através de difusão, com duração de 6-16 horas por dia. Vale destacar que a diálise peritoneal também é um tipo

de TRS, porém apresenta menor frequência de uso. Ademais, ressalta-se que a realização do transplante renal também se configura como uma TRS (17–19).

De acordo com as recomendações da última diretriz da KDIGO sobre o manejo da DRC, esses pacientes devem ser encaminhados para o planejamento da TRS quando há a presença de uma DRC progressiva e com risco de insuficiência renal de 10-20% ou mais, no período de um ano. A diálise deve ser iniciada quando o paciente apresentar uma ou mais das seguintes características: sintomas ou sinais atribuíveis à insuficiência renal (p.ex. serosite, anormalidades ácido-básicas ou eletrolíticas, prurido), incapacidade de controlar o estado de volume ou da PA, deterioração progressiva do estado nutricional (paciente refratário à intervenção dietética) ou prejuízo cognitivo. Geralmente, tal situação ocorre quando o paciente possui uma TFG entre 5-10 mL/min/1,73 m² (1).

1.3.3 Diretrizes de tratamento

A seguir serão apresentadas as recomendações presentes nas diretrizes clínicas acerca da ingestão de proteínas em pacientes com DRC.

1.3.3.1 Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (20)

Recentemente, ainda no ano de 2021, a Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (do inglês, *Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition* – BRASPEN) publicou as diretrizes de terapia nutricional no paciente com doença renal. Dentre as diversas necessidades nutricionais para os pacientes com DRC em estágio pré-dialítico, são descritas a seguir as principais recomendações acerca da ingestão de proteínas:

- Para adultos com DRC em estágio 3-5, a diretriz recomenda uma ingestão proteica de 0,6-0,8 g/Kg/dia. A variação mais baixa está indicada para os pacientes sem risco nutricional, enquanto o valor mais alto contempla esses pacientes com DRC e que possuem DM, desnutrição, idade avançada e/ou outras condições de risco;
- O documento informa que, para pacientes com DRC nos estágios 4-5, uma dieta baseada na ingestão proteica de 0,3-0,4 g/Kg/dia e suplementada com cetoanálogos e aminoácidos essenciais (CA) proporciona diferentes benefícios a esses pacientes, tais como diminuição no risco de falência renal e redução de proteinúria. Além disso, tal intervenção pode ajudar nas situações de complicações metabólicas, sem causar prejuízos no estado nutricional do paciente;
- Em relação à ingestão proteica, o documento indica: para as gestantes com DRC em estágios 1-2, a quantidade de proteínas é semelhante à das mulheres saudáveis; e em

estágios 3-4, a recomendação é de 0,6-0,8 g/Kg/dia (com 6-10 g adicionais de proteína, aminoácidos ou cetoanálogos);

- Para idosos com DRC em estágios 4-5, a ingestão de proteínas recomendada é de 0,6-0,8 g/Kg/dia. Ainda, a diretriz ressalta que para este grupo populacional, uma dieta muito baixa em proteínas (do inglês, *very low protein diet* – VLPD) (0,3 g/kg/dia), em associação à suplementação com CA, aparenta ser segura;
- Quando a ingestão com a dieta não alcançar as necessidades de energia e proteína requeridas, bem como quando houver risco ou presença de desnutrição, a diretriz recomenda o uso de suplemento nutricional oral (SNO);
- Por fim, para pacientes adultos com DRC em estágios 3-5, com ingestão oral (dieta e SNO) insuficiente para alcançar as necessidades de energia e nutrientes e em risco/presença de desnutrição, a diretriz recomenda o uso de nutrição enteral. Esta deve ser individualizada de acordo com as necessidades de cada paciente.

1.3.3.2 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (21)

Em 2020, a *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) publicou a sua diretriz mais recente sobre o manejo da nutrição em pacientes com DRC. As principais recomendações explanadas nessa diretriz são apresentadas a seguir, tendo como foco os pacientes DRC em pré-diálise:

- Em relação à avaliação nutricional:
 - Para adultos com DRC em estágios 3-5, a triagem nutricional de rotina (pelo menos, semestralmente) é interessante;
 - Essa avaliação nutricional deve ser abrangente, incluindo: p.ex. histórico de ingestão alimentar, nível de apetite, índice de massa corporal, dados bioquímicos e medidas antropométricas.
- Em relação à ingestão de proteínas e energia:
 - Pacientes adultos com DRC (estágios 3-5), sem DM e metabolicamente estáveis: deve-se fornecer uma dieta baixa em proteínas (do inglês, *low protein diet* – LPD), sendo de 0,55-0,60 g/Kg/dia; ou uma VLPD, sendo de 0,28-0,43 g/Kg/dia associada à suplementação de CA, visando atender as necessidades requeridas de proteínas (0,55-0,60 g/Kg/dia);
 - Pacientes adultos com DRC (estágios 3-5) e com DM: sob estreita supervisão clínica, recomenda-se uma dieta com ingestão proteica de 0,6-0,8 g/Kg/dia, visando manter um estado nutricional estável e otimizar o controle glicêmico;

- Não há evidências suficientes que recomendem um determinado tipo de proteína (animal *versus* vegetal) sobre os efeitos no estado nutricional, níveis de cálcio ou de fósforo, ou no perfil lipídico do paciente;
- Em relação à suplementação nutricional:
 - Pacientes adultos com DRC (estágios 3-5), com risco ou perda de proteína-energia: recomenda-se a SNO de proteína-energia por, no mínimo, 3 meses para aqueles que não conseguem alcançar o estado nutricional adequado apenas com o aconselhamento dietético;
 - Pacientes adultos com DRC (estágios 1-5) e com ingestão cronicamente inadequada de proteínas e energia (não atendidas pelo aconselhamento dietético ou SNO): o documento considera razoável a realização de alimentação enteral;
 - Pacientes adultos com DRC (estágios 1-5) e com perdas de proteína-energia que não puderam ser atendidas com a ingestão oral e nem enteral: sugere-se a nutrição parenteral total.

1.3.3.3 Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (22)

Em 2014, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil publicou as diretrizes para o cuidado às pessoas com doença renal crônica na Rede de Atenção às pessoas com Doenças Crônicas (22). Estas diretrizes devem ser seguidas pelas Secretarias de Saúde estaduais e municipais.

Segundo o documento, a linha de cuidado para DRC visa a manutenção da função renal e, quando a progressão é inevitável, a lentificação na velocidade de perda da função renal. A prevenção da progressão da DRC, utilizando todos os esforços clínicos para manutenção da TFG, é fundamental para reduzir a probabilidade de desfechos como necessidade de TRS, doença cardiovascular e mortalidade.

As diretrizes trazem recomendações sobre o manejo clínico para os diferentes estágios da DRC. São apresentadas abaixo as principais recomendações para os estágios 4, 5 pré-dialítico e 5 dialítico.

- Estágio 4: pacientes devem ser acompanhados por equipes multiprofissionais. Recomenda-se diminuir a ingestão de sódio (menor que 2g/dia), atividade física compatível com a saúde cardiovascular e tolerância, abandono do tabagismo, correção da dose de medicamentos como antibióticos e antivirais de acordo com a TFG, redução da ingestão de proteínas para 0,8g/kg/dia em adultos (evitar ingestão acima de 1,3 g/kg/dia para os que precisam de

ingestão diária acima de 0,8g/kg) e reposição de bicarbonato via oral para pacientes com acidose metabólica;

- Estágio 5 pré-dialítico: pacientes devem ser acompanhados por equipes multiprofissionais. As recomendações são semelhantes às dos pacientes em estágio 4;
- Estágio 5 dialítico: pacientes devem ser acompanhados por equipes multiprofissionais. Recomenda-se diminuir a ingestão de sódio (menor que 2g/dia), atividade física compatível com a saúde cardiovascular e tolerância, abandono do tabagismo, correção da dose de medicamentos como antibióticos e antivirais de acordo com a modalidade de diálise e adequação da ingestão de proteínas de acordo com o estado nutricional, avaliação da fosfatemia e adequação da diálise. Indicação TRS para pacientes com TFG inferior a 10 mL/min/1,73m². A escolha do método de TRS deve levar em consideração a escolha do paciente, bem como a condição clínica, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional.

1.3.3.4 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (1)

Em 2013, a entidade internacional KDIGO publicou as diretrizes para orientar a avaliação e o manejo da DRC. A seguir, serão apresentadas as principais recomendações da KDIGO sobre ingestão de proteínas, com foco na prevenção da progressão da DRC em pacientes na etapa de pré-diálise:

- Ingestão de proteína:
 - Para adultos com ou sem DM e que apresentam TFG <30 mL/min/1,73 m², é recomendada a redução da ingestão proteica para 0,8 g/kg/dia;
 - A ingestão elevada de proteínas (>1,3 g/kg/dia) deve ser evitada em adultos com DRC em risco de progressão.
- Conselhos dietéticos adicionais:
 - Deve ser um serviço especializado e se apresentar dentro de um contexto de programa de educação;
 - O aconselhamento dietético deve ser adaptado de acordo com a gravidade da DRC, avaliando a necessidade de intervenções na ingestão de sal, fosfato, potássio e proteína.

1.4 Carga da doença

A DRC é uma doença não transmissível de importante contribuição na morbidade e mortalidade, passando da 17^a causa principal de morte em 1990 para a 12^a no ano de 2017. Além disso, apesar da prevalência global da DRC ajustada por idade ter permanecido praticamente estável (mudança de 1,2%)

durante esse período temporal, a prevalência da DRC em todas as idades aumentou em quase 30% entre 1990-2017 (10). Um indivíduo com fatores de risco para a doença pode começar a desenvolvê-la, levando à progressão da mesma com a presença, sequencialmente, de danos renais, diminuição da TFG, falência renal e possível óbito. Ao ultrapassar cada uma dessas etapas, aumenta-se a probabilidade de ocorrência das complicações atreladas à DRC (1).

DRC possui forte associação com um risco elevado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo que tais condições são as principais causas de morbidade e mortalidade entre esses pacientes renais (11). Por exemplo, em 2013, TFG reduzida foi associada a 4% (2,2 milhões) dos óbitos que ocorreram em todo o mundo, sendo que mais da metade desses óbitos (1,2 milhões) ocorreram por condições cardiovasculares (23). Na análise do ano de 2017, esse valor se elevou, onde 1,4 milhões de mortes por doenças cardiovasculares foram atribuídas à função renal prejudicada. Este montante representou quase 8% dos óbitos devido a tais condições cardiovasculares (10). Outras complicações importantes associadas à DRC e que aumentam progressivamente à medida que ocorre o declínio da TFG são: anemia, hipertensão, deficiência de vitamina D, acidose, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia e hiperparatireoidismo (1)

Devido à possibilidade de ocorrência de todas essas complicações, é comum que os pacientes com DRC se vejam obrigados a fazerem uso de uma alta carga de comprimidos (ou seja, prática da polifarmácia) devido às prescrições dos manejos farmacológicos para tais condições. Assim, este cenário pode estar associado a um maior risco de erros de medicação, bem como a ocorrência de toxicidade, do uso de medicações potencialmente inapropriadas, de hospitalizações e, inclusive, de óbitos (24,25).

Em consequência de toda essa carga, outros indicadores também são afetados negativamente, como os anos vividos com incapacidade (do inglês, *Years Lived with Disability* – YLD), anos de vida perdidos (do inglês, *Years of Life Lost* – YLL) e anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (do inglês, *Disability Adjusted Life Years* – DALY). Mundialmente no ano de 2017, os valores resultantes da DRC para tais indicadores foram de 7,3 milhões (YLD), 28,5 milhões (YLL) e 35,8 milhões (DALY). Ressalta-se que, mesmo havendo maior prevalência de casos da DRC entre os estágios 1-3, os valores de YLD são maiores para os pacientes com DRC em estágio 5 (40% dos YLD para DRC em 2017) e para aqueles em diálise (22%) (10).

A carga sobre pacientes com DRC que não necessitam de TRS não passa despercebida, o que afeta também a qualidade de vida de tais indivíduos. Entre os principais sintomas reportados, comumente há o relato de cansaço excessivo (81%), distúrbios do sono (70%) e dores nos ossos/articulações (69%). Outros sintomas que podem ser constatados entre esses pacientes incluem: prurido, perda de apetite, baixa concentração, impotência ou falta de desejo sexual, perda da força muscular, espasmo ou rigidez muscular, falta de ar e síndrome das pernas inquietas. No geral, os homens tendem

a apresentar menos sintomas que as mulheres e os sintomas musculoesqueléticos se encontram mais desenvolvidos entre os pacientes mais idosos (26).

Se for considerada a necessidade de TRS no manejo da DRC, o impacto negativo ocasionado ao paciente em diferentes âmbitos é muito expressivo. A diálise pode estar associada a distúrbios nutricionais e metabólicos (p.ex. má nutrição, hipercatabolismo, toxinas urêmicas, inflamação) e perda simultânea de proteína e energia corporal sistêmica. Assim, complicações graves podem se fazer presentes: sarcopenia, caquexia, fragilidade, infecções, depressão e doenças cardiovasculares. Também há um aumento nas hospitalizações e na mortalidade (27).

Consequentemente, a qualidade de vida dos pacientes com DRC em estágio dialítico é impactada, principalmente para os que realizam hemodiálise. Este procedimento os impossibilita de continuar com suas atividades laborais ou de estudo e altera seus planos de vida, além de ocasionar espasmos musculares, secura e coceira da pele e aumento/diminuição da PA (28). A realização de diálise está atrelada a uma grande carga econômica sobre os sistemas de saúde de diferentes países. A DRC é uma das doenças mais dispendiosas na área da saúde, onde, nos seus estágios iniciais e na pré-diálise, a carga econômica (em torno de 20-30 mil dólares anuais) já pode ser considerada igual ou superior aos custos atribuídos no manejo do câncer ou do acidente vascular cerebral em adultos. Na ocorrência do estágio dialítico, há um aumento significativo nos custos (próximo aos 70 mil dólares anuais para a modalidade de diálise peritoneal, chegando a ultrapassar os 100 mil dólares anuais na hemodiálise) (29).

Apesar de menor, mas também presente como uma carga econômica, há o impacto financeiro ocasionado pelo manejo dos pacientes com DRC não dependentes do tratamento de diálise (ou seja, estágio pré-dialítico) nos sistemas de saúde de diferentes países. Por exemplo, pacientes adultos com DRC sob tais características nos EUA apresentam gastos totais médios anuais de quase 13 mil dólares, enquanto para os pacientes com câncer de condição crônica esses valores são um pouco mais de 7.400 dólares. O gasto médio anual dispensado pelos próprios pacientes também foram maiores para aqueles com esta condição de DRC (US\$ 1.439) do que para aqueles pacientes com condição de acidente vascular cerebral (US\$ 748) (30). Na Itália, o custo médio anual estimado de um paciente com DRC em condição de pré-diálise e que se encontra no estágio 4 é de 7.422 euros, enquanto esse valor se eleva para 8.971 euros para os pacientes no estágio 5 (também em pré-diálise), caracterizando uma diferença significativa (31).

No Brasil, constatou-se que os custos médios envolvidos no manejo dos pacientes com DRC aumentam de forma substancial à medida que a doença progride. Por exemplo, no estágio G1, este valor acumulado ao longo de quatro anos gira em torno de R\$ 7.100, enquanto para o estágio G5 esse número ultrapassa R\$ 26.800, pois o paciente apresenta maiores chances de ser encaminhado ao tratamento dialítico dentro deste período. Apesar de apresentar uma carga econômica relevante, o

tratamento aplicado na etapa de pré-diálise pode reduzir em mais de R\$ 33 mil o custo médio para cada ano de tratamento dialítico evitado (32).

Tendo em vista todo o impacto na saúde física e mental dos pacientes, os altos custos médicos diretos e indiretos, além dos custos sociais, entende-se que a DRC está associada a uma alta carga sobre os pacientes e o sistema de saúde. Por isso, estratégias terapêuticas que visem amenizar esta carga são essenciais.

1.5 População-alvo e necessidades não-atendidas

As evidências sobre a restrição proteica na dieta do paciente para prevenir a progressão da DRC provém de diferentes estudos (5). Mais recentemente, diretrizes focadas na nutrição de tais pacientes renais recomendam a restrição proteica para aqueles que se encontram nos estágios 3 a 5 da DRC, não estão em tratamento dialítico, sejam metabolicamente estáveis e que tenham o objetivo de retardar a insuficiência renal e melhorar a qualidade de vida (33). Em complementação, outras evidências apontam que os resultados mais conclusivos para diminuir a progressão da DRC estão na utilização de uma dieta hipoproteica associada à administração de cetoanálogos. Entretanto, apesar de tais intervenções, muitos pacientes com DRC progridem e atingem um estágio denominado de doença renal em estágio final (ou terminal), onde provavelmente será necessário o uso da TRS (5,33,34).

Sobre a TRS (ou seja, quando o paciente se encontra em estágio dialítico), sabe-se que a mesma proporciona uma significativa redução na qualidade de vida dos pacientes com DRC, assim como diminui a produtividade gerada por esta população (o que impacta, consequentemente, nos aspectos econômicos da sociedade) e proporciona elevados custos aos próprios pacientes, familiares e sistemas de saúde (35,36). Tudo isso se configura em importantes motivos para se adiar o início da diálise; ou seja, mostra a importância do tratamento conservador na DRC em diferentes âmbitos. Dessa forma, o manejo dos pacientes com DRC mediante a administração de LPD (ou VLPD) e suplementadas com cetoanálogos se apresenta como uma intervenção de grande efetividade por atrasar o início da diálise, ou seja, por retardar a progressão da DRC (37,38).

Dessa forma, considerando o fato de que atualmente existe uma falta de opções terapêuticas farmacológicas que evitem a progressão da DRC, vê-se como necessária a disponibilização de alternativas nutricionais que possam melhorar e/ou controlar os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes com DRC no Sistema Único de Saúde (SUS). Consequentemente, tais alternativas podem retardar a progressão dessa doença e o início da diálise, além de terem potencial para serem utilizadas em conjunto com a suplementação complementar e outras medidas necessárias, visando a obtenção de melhores resultados terapêuticos (33).

2 DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA

2.1 Ficha técnica da tecnologia

Tabela 1. Ficha técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de lisina, alfaoxofenilpropionato de cálcio, histidina, racealfa-hidroxi-gamametilbutanoato de cálcio, racealfa-xobetametilbutanoato de cálcio, racealfa-xobetametilpentanoato de cálcio, racealfa-xogamametilpentanoato de cálcio, tirosina, treonina, triptofano
Nome comercial	Ketosteril®
Apresentação	Comprimido revestido. Caixa com 20 ou 100 comprimidos revestidos.
Dentedor do registro	Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Fabricante	Labesfal Laboratórios Almiro S.A Santiago de Besteiros – Portugal
Número de registro na ANVISA	100419923
Indicação aprovada pela ANVISA	Aminoácidos + análogos é usado na prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Normalmente, isto se aplica a pacientes que apresentem taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.
Aprovações regulatórias internacionais	<i>Europa:</i> República Tcheca, Bulgária, Alemanha, França, Hungria, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Albânia, Bósnia e Herzegovina, Kosovo, Macedônia, Moldávia, Sérvia, Azerbaijão, Belarus, Rússia, Geórgia, Ucrânia <i>Ásia:</i> Turcomenistão, Cazaquistão, Uzbequistão, Kuwait, Líbano, Emirados Árabes Unidos, Turquia <i>América Latina:</i> Argentina, Chile, Equador, Colômbia, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Peru, Venezuela <i>África:</i> Egito
Indicação proposta	Prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto) em pacientes adultos com Doença Renal Crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.
Posologia e forma de administração	Aminoácidos + análogos deve ser administrado exclusivamente por via oral, sob o risco de danos à eficácia terapêutica. A dose recomendada para doença renal crônica é de 4 a 8 comprimidos, 3 vezes ao dia, durante as refeições.
Contra-indicações	- Hipersensibilidade a algum dos princípios ativos ou excipientes; - Nos estados de hipercalcemia; - Distúrbios no metabolismo de aminoácidos. Aminoácidos + análogos não deve ser usado quando houver contraindicação do tratamento conservador nos pacientes com doença renal crônica.
Precauções	A administração simultânea de Aminoácidos + análogos com outros medicamentos contendo cálcio ou a ingestão de mais de 25 comprimidos/dia podem levar à hipercalcemia. Aminoácidos + análogos deve ser tomado durante as refeições para permitir uma boa absorção e o metabolismo nos aminoácidos correspondentes. O nível sérico de cálcio deve ser monitorado regularmente. Caso o paciente use hidróxido de alumínio ou carbonato de cálcio, deve-se atentar à possível necessidade de diminuição da dose dos mesmos, uma vez que com o uso de Aminoácidos + análogos consegue-se uma melhora nos sintomas urêmicos. Recomenda-se ainda o monitoramento de uma possível hipofosfatemia ou hipofosfatemia no decurso do tratamento.
Eventos adversos	É possível que ocorra aumento de cálcio no plasma sanguíneo (hipercalcemia).

Fonte: ANVISA

2.2 Indicação em bula e posologia

Aminoácidos + análogos é indicado para prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na DRC, em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). O uso dessa tecnologia permite uma redução na ingestão de nitrogênio, enquanto evita as consequências deletérias da ingestão inadequada da dieta proteica e desnutrição (39).

Aminoácidos + análogos está disponível na forma farmacêutica de comprimidos revistos, em caixa com 20 ou 100 unidades. Cada comprimido revestido contém aminoácidos + análogos: racealfaioxobetametilpentanoato de cálcio (67 mg), racealfaioxogamametilpentanoato de cálcio (101 mg), alfaioxofenilpropionato de cálcio (68 mg), racealfaioxobetametilbutanoato de cálcio (86 mg), racealfa-hidroxiogamametiltiobutanoato de cálcio (59 mg), monoacetato de lisina (105 mg), treonina (53 mg), triptofano (23 mg), histidina (38 mg) e tirosina (30 mg) (39).

Ressalta-se que a formulação de Aminoácidos + análogos é única, ou seja, outros possíveis medicamentos compostos de AA que venham a ser registrados e aprovados no país não apresentarão composição idêntica de aminoácidos e análogos. Além disso, Aminoácidos + análogos é o único medicamento composto por AA para tratamento da DRC aprovado no Brasil até o momento. Sendo assim, para fins desta submissão e avaliação, serão consideradas somente evidências científicas que avaliaram especificamente Aminoácidos + análogos e o mesmo será referenciado ao longo deste documento pelo seu nome comercial e não pelo nome dos seus princípios ativos.

Para pacientes com DRC, a dose recomendada de Aminoácidos + análogos é de 4 a 8 comprimidos por três vezes ao dia, os quais devem ser administrados durante as refeições. Os pacientes devem continuar administrando os comprimidos enquanto a TFG <25 mL/min e, concomitantemente, a dieta proteica precisa ser restrita a 40 g/dia ou menos. O limite máximo de comprimidos a serem administrados por dia é de 24 unidades (39).

2.3 Características farmacológicas

Aminoácidos + análogos permite a ingestão de aminoácidos essenciais. Após a ingestão, os ceto e/ou hidroxí-análogos são transaminados pela retirada de nitrogênio dos aminoácidos não-essenciais, diminuindo assim a formação de ureia pela reutilização do grupo amina. Por isso, Aminoácidos + análogos em associação a uma dieta pobre em proteínas permite uma redução na ingestão de nitrogênio, enquanto evita as consequências deletérias da ingestão inadequada da dieta proteica e desnutrição (39).

Além do seu papel como substrato para a síntese proteica, amino e cetoácidos têm papel importante na regulação dos processos de estimulação da síntese proteica e na inibição de sua

degradação. Pode ocorrer uma diminuição da excreção urinária de proteína devido às dietas pobres em proteína e suplementadas com ceto/aminoácidos, o que contribui para o aumento da albumina sérica e manutenção dos diversos índices de estado nutricional dentro do padrão normal (39).

Aminoácidos + análogos auxilia na inibição de mediadores estimulantes mais importantes da hiperfiltração glomerular e a insuficiência renal pode ser retardada. Além disso, sempre que a excreção urinária de proteína é reduzida, a diminuição da TFG diminui ou cessa. Assim, uma dieta pobre em proteína limita, efetivamente, o progressivo declínio da TFG, por causa de sua habilidade de diminuir a taxa de excreção urinária de proteína (39).

2.4 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação da apresentação do Aminoácidos + análogos é equivalente ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), obtido da lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (40). O preço proposto por comprimido de Aminoácidos + análogos é de R\$ 3,54.

Tabela 2. Preço proposto para incorporação de Aminoácidos + análogos

Apresentação	Preço proposto para incorporação	Preço máximo de venda ao governo*
100 comprimidos revestidos	R\$ 354,11	R\$ 354,11

*18% de ICMS

ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

3 COMPARADORES PARA ESTA AVALIAÇÃO

Segundo recomendações dispostas nas diretrizes terapêuticas descritas na Seção 1.3.3., atualmente pacientes com DRC em estágio 4 ou 5 ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) devem ser submetidos a LPD. No entanto, a associação de CA com VLPD (CA + VLPD) demonstra ser mais eficiente que a LPD isoladamente.

Como no SUS ainda não são disponibilizados CA, a VLPD não pode ser prescrita a esses pacientes devido ao risco de desnutrição. Sendo assim, na ausência de CA, entende-se que o comparador mais apropriado para CA associado a VLPD seja a LPD.

4 RECOMENDAÇÕES POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Até o momento de conclusão deste documento, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, não avaliaram o uso de Aminoácidos + análogos em pacientes com DRC.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Métodos

Por meio de uma RS, foram reunidas todas as evidências científicas disponíveis sobre Aminoácidos + análogos. Para a realização da RS, as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (41) e as recomendações do "*Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions*" foram seguidas (42).

5.1.1 Pergunta de pesquisa

A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa, cuja estrutura encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS

P	População	Pacientes com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico
I	Intervenção	Associação de cetos ácidos e aminoácidos essenciais (CA) e dieta muito restritiva em proteínas (VLPD)
C	Comparador	Dieta restritiva em proteínas (LPD)
O	Outcomes (Desfechos)	Função renal: deterioração da TFG, necessidade de TRS, TFG, proteinúria, BUN e creatinina sérica Estado nutricional Eventos adversos
S	Studies (Estudos)	RS com ou sem metanálise, ECRs, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Notas: DRC: doença renal crônica; AA: aminoácidos + análogos; TRS: terapia renal substitutiva; BUN: nitrogênio da ureia no sangue; RS: revisão sistemática; ECR: ensaios clínicos randomizados.

A questão de pesquisa definida foi: "o uso de CA em associação a VLPD é seguro, eficaz e efetivo em pacientes com DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico em comparação a LPD?"

5.1.2 Critérios de elegibilidade

Para a realização da RS, a população-alvo selecionada consistiu de pacientes com DRC em estágio pré-dialítico, considerando-se os seguintes estudos: observacionais do tipo coorte (prospectivo ou histórico) com braço controle e ensaios clínicos randomizados (ECRs). Além disso, foram incluídas

RS (com ou sem meta-análise) que estivessem de acordo com a pergunta de pesquisa elaborada na Tabela 3.

Estudos *in vitro* ou com modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de congressos e revisões narrativas foram excluídos. Além disso, estudos que não possuíam braço comparador ou que apresentassem qualquer outra característica fora do especificado na pergunta PICOS foram considerados inelegíveis.

Os desfechos de eficácia avaliados nesta RS foram a necessidade de TRS, taxa de filtração glomerular, proteinúria, nitrogênio da ureia no sangue (do inglês, *blood urea nitrogen* – BUN), creatinina sérica, complicações e outros. Os desfechos de segurança avaliados foram a incidência de eventos adversos e complicações graves.

5.1.3 Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. Além disso, as possíveis variações gráficas utilizadas no inglês britânico e americano foram utilizadas na estratégia de busca para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada no dia 04/03/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scopus (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Adicionalmente, buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso de CA + VLDP.

As estratégias eram compostas por termos como “Aminoácidos + análogos”, “*keto acids/amino acid*” e “*chronic renal disease*”, combinados com operadores booleanos AND/OR/NOT. Não foram aplicadas restrições de idioma ou de data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
Lilacs	“Aminoácidos + análogos” AND (db:(“LILACS”))	01
MedLine via PubMed	#1 Aminoácidos + análogos [Supplementary Concept] OR Aminoácidos + análogos [TIAB] OR ketodiet* [TIAB] OR ketoanalog* [TIAB] OR “keto acid*” [TIAB] OR “keto acids/amino acid*” [TIAB] OR “keto/amino acid*” [TIAB] OR “keto/amino” [TIAB] OR “keto analog*”	449

	[TIAB] OR "keto-analog*" [TIAB] OR "keto acid-amino acid" [TIAB] OR "ketoacid*" [TIAB] OR "ketodiet" [TIAB] OR "amino/ketoacid*" [TIAB] #2 Kidney Failure, Chronic [MeSH] OR (("Chronic Kidney" [TIAB] OR "Chronic renal") AND (failure [TIAB] OR End-Stage [TIAB] OR "End Stage")) OR "Chronic Kidney diseases*" [TIAB] OR "Chronic renal diseases*" [TIAB] OR "chronic renal insufficiency" [TIAB] OR "advanced renal disease" [TIAB] #3 #1 AND #2	
Scopus	#1 TITLE-ABS("Aminoácidos + análogos" OR "ketodiet*" OR "ketoanalog*" OR "keto acid*" OR "keto acids/amino acid*" OR "keto/amino acid*" OR "keto/amino" OR "keto analog*" OR "keto-analog*" OR "keto acid-amino acid" OR "ketoacid*" OR "ketodiet" OR "amino/ketoacid*") #2 TITLE-ABS("Chronic Kidney failure" OR "Chronic Kidney end-stage" OR "Chronic Kidney end-stage" OR "Chronic renal failure" OR "Chronic renal end-stage" OR "Chronic renal end-stage") OR TITLE-ABS("Chronic Kidney diseases*" OR "Chronic renal diseases*" OR "chronic renal insufficiency" OR "advanced renal disease") #3 INDEX(medline) #4 (#1 AND #2) AND NOT #3	91
The Cochrane Library	#1 "Aminoácidos + análogos":ti,ab OR "ketodiet*":ti,ab OR "ketoanalog*":ti,ab OR "keto acid*":ti,ab OR "keto analog*":ti,ab OR "keto-analog*":ti,ab OR "keto acid-amino acid":ti,ab OR "ketoacid*":ti,ab OR "ketodiet" #2 "Chronic Kidney failure":ti,ab OR "Chronic Kidney end-stage":ti,ab OR "Chronic Kidney end-stage":ti,ab OR "Chronic renal failure":ti,ab OR "Chronic renal end-stage":ti,ab OR "Chronic renal end-stage":ti,ab OR "Chronic Kidney diseases*":ti,ab OR "Chronic renal diseases*":ti,ab OR "chronic renal insufficiency":ti,ab OR "advanced renal disease":ti,ab #3 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt #4 (Pubmed):an #5 (#1 AND #2) NOT (#3 OR #4)	78

5.1.4 Seleção dos estudos

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no *software* EndNote® para agrupar as referências e eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (43) para a seleção dos estudos elegíveis. O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após a realização das buscas, aplicou-se uma análise seguida de exclusão dos estudos

em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1) por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados nas bases citadas anteriormente. Os estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles incluídos adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

5.1.5 Qualidade da evidência

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (41). Os ECRs foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (44). A qualidade dos estudos observacionais foi avaliada utilizando a ferramenta *NewCastle Ottawa* (45). Por fim, a qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2) (46).

A classificação da qualidade da evidência dos desfechos primários de eficácia, efetividade e segurança dos estudos incluídos foram realizadas de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (47).

5.2 Resultados

Por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas, foi encontrado um total de 619 publicações. Deste montante, 49 duplicatas foram retiradas após o envio para o *software* EndNote®. Em seguida, os critérios de elegibilidade foram aplicados nos 644 títulos e resumos. Destas, 81 publicações seguiram para a etapa da leitura na íntegra, sendo que uma tabela com as publicações excluídas após essa leitura completa pode ser encontrada no Apêndice I.

Ao final de todo esse processo, sete publicações foram incluídas, sendo uma RS, cinco publicações de ensaios clínicos e dois estudos observacionais.

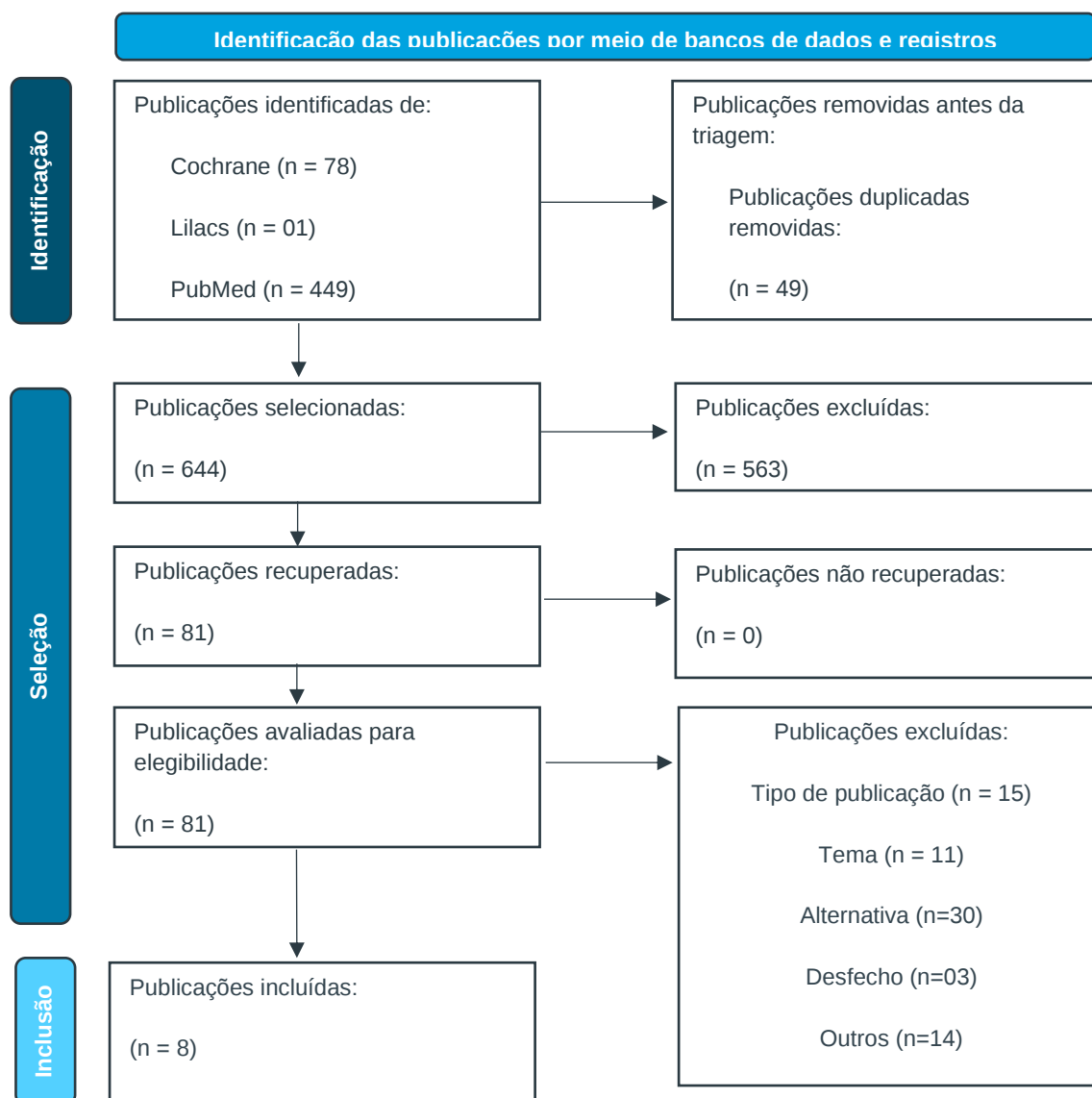


Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática

Adaptado de Page et al. 2021 (48)

5.2.1 Revisões sistemáticas

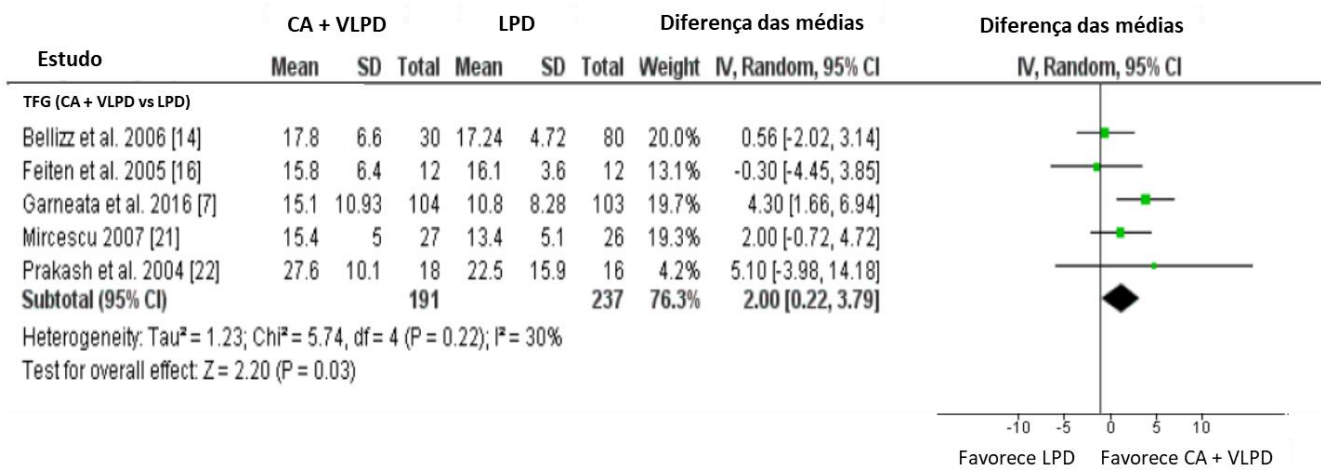
Após a leitura completa, uma RS foi incluída, a qual é descrita a seguir.

Li et al. (2019) (49) realizaram uma RS com meta-análise para avaliar o efeito da intervenção de CA + LPD ou VLPD em comparação ao placebo + LPD ou VLPD, na função renal e estado nutricional em pacientes com DRC. Ao todo, 10 ECRs e dois estudos não randomizados foram incluídos.

Entre os resultados reportados nesta RS, dois são particularmente interessantes para este relatório pela comparação específica de CA + VLPD e LPD em pacientes com DRC em estágios 4 e 5, que compuseram duas análises de subgrupo (49).

A primeira análise avaliou o efeito de CA + VLPD na prevenção da deterioração da TFG. Foi incluído um estudo observacional e quatro ECRs. O gráfico de floresta mostra que CA + VLPD está associado ao declínio significativamente menor da TFG em comparação a LPD (2,00; IC 95% 0,22 – 3,79; Figura 2) (49).

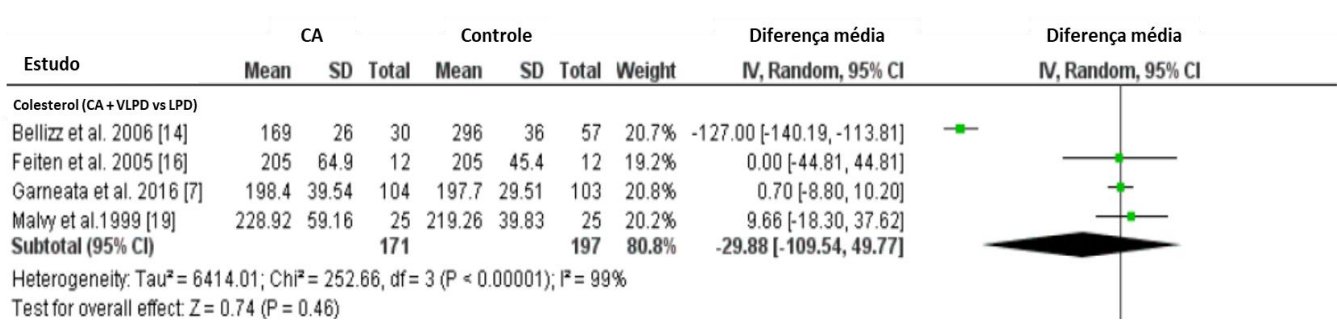
Figura 2 - Gráfico de floresta do efeito de CA + VLPD vs LPD na taxa de filtração glomerular em pacientes com DRC estágios 4-5



Nota: CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Adaptado de Li et al., 2019 (49).

Em uma segunda análise de subgrupo os autores avaliaram o impacto do tratamento com CA + VLPD *versus* LPD nos níveis de colesterol dos pacientes, incluído um estudo observacional e três ECRs na metanálise. Os resultados sugerem que os níveis de colesterol não foram significativamente alterados por CA + VLPD em comparação a LPD (-29,99 IC 95% -109,54 – 49,77; Figura 3) (49).

Figura 3 - Gráfico de floresta do efeito de CA + VLPD vs LPD nos níveis de colesterol em pacientes com DRC estágio 4-5



Nota: CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Adaptado de Li et al., 2019 (49).

Ensaio clínico e estudos observacionais

5.2.1.1 Resumo da metodologia e resultados dos estudos

Após a leitura completa, cinco publicações de ensaios clínicos e dois de estudos observacionais foram incluídas. Os principais aspectos metodológicos e os resultados desses estudos são apresentados na Tabela 5.

Na sequência estão apresentados os resultados de acordo com os diferentes tipos de estudos e desfechos: necessidade de TRS, TFG, proteinúria, BUN, creatinina sérica e estado nutricional.

Tabela 5. Resumo dos estudos primários incluídos

Autor (ano)	Objetivo	Tipo de estudo	Alternativas	Pacientes incluídos (n)	Características basais	Conclusão do estudo
<i>Ensaaios clínicos randomizados</i>						
Feiten et al. (2005) (50)	Avaliar os efeitos sobre os parâmetros nutricionais e metabólicos de CA + VLPD em comparação com LPD em pacientes com DRC.	ECR, com quatro meses de acompanhamento.	CA + VLPD LPD	12 12	-Pacientes com DRC avançada, sem diálise. -Idade dos pacientes: 43 anos no grupo LPD e 49 anos no grupo CA + VLPD. -Homens: 66% no grupo LPD e 58% grupo CA + VLPD. -IMC: 25 no grupo LPD e 24 no grupo CA + VLPD.	O estudo indicou que a associação de CA + VLPD pode manter o estado nutricional dos pacientes de forma semelhante a um LPD convencional. Além disso, uma melhora no metabolismo do cálcio e do fósforo e uma redução no nitrogênio da ureia sérica foram obtidos apenas com o CA + VLPD. Assim, essa combinação é apresentada como outra alternativa terapêutica eficaz no tratamento de pacientes com DRC.
Garneata, 2016 (51)	Avaliar a eficácia e segurança de uma CA + VLPD na redução da progressão da DRC.	ECR, com duração de 18 meses.	CA + VLPD LPD	104 103	-Pacientes com DRC em estágio 4 ou superior. -Idade dos pacientes: 53 anos no grupo LPD e 55 anos no grupo CA + VLPD. -Homens: 59% no grupo LPD e 63% grupo CA + VLPD. -Principal doença renal primária: nefropatia glomerular, 57% no grupo LPD e 59% no grupo CA + VLPD. -TFG (mL/min): 18 no grupo LPD e 15,1 no grupo CA + VLPD.	O estudo concluiu que CA + VLPD parece ser nutricionalmente seguro e pode adiar o início da diálise em pacientes com DRC.

Autor (ano)	Objetivo	Tipo de estudo	Alternativas	Pacientes incluídos (n)	Características basais	Conclusão do estudo
Prakash, 2004 (52)	Avaliar se CA + VLPD retarda a progressão da DRC e mantém o estado nutricional.	ECR, com acompanhamento de até nove meses.	CA + VLPD LPD	18 16	-Idade dos pacientes: 55 anos no grupo LPD e 52 anos no grupo CA + VLPD. -Homens: 43% no grupo LPD e 55% grupo CA + VLPD. -IMC: 25 em ambos os grupos. -TFG (mL/min/1,73 m ²): 28 em ambos os grupos.	Os autores sugeriram que CA + VLPD contribuiu na preservação da taxa de filtração glomerular, retardo da progressão da insuficiência renal e preservar o estado nutricional dos pacientes com DRC.
Klahr, 1994 (estudo MDRD)	Avaliar se a restrição de proteínas e suplementação com CA retardam a progressão da DRC e são seguras e aceitáveis pelos pacientes a longo prazo	Ensaio clínico randomizado com acompanhamento de 27 meses	CA + VLPD LPD	129 126	-Idade média: 52 anos -Homens: 60% -TFG (mL/min/1,73 m ²) média: 18,5 ± 3,4	Declínio marginalmente mais lento da TFG (19% em LPD vs. 12% em CA + VLDP, p = 0,067) Sem diferença na albumina sérica Sem diferença na proteinúria
Kopple, 1997	Avaliar se a restrição de proteínas e suplementação com CA retardam a progressão da DRC e são seguras e aceitáveis pelos pacientes a longo prazo	Análise <i>post hoc</i> do estudo MDRD	CA + VLPD LPD	129 126	-Idade média: 52 anos -Homens: 60% -TFG (mL/min/1,73 m ²) média: 18,5 ± 3,4	Restrição em proteína e suplementação com CA é segura em longo prazo. O pequeno declínio em índices do estado nutricional pode trazer preocupação devido à redução simultânea de proteínas e ingestão de energia, e por causa da alta incidência de desnutrição em pacientes com doença renal terminal.
Menon, 2009	Avaliar se a restrição de proteínas e suplementação com CA retardam a progressão da DRC e são seguras e	Análise <i>post hoc</i> do estudo MDRD	CA + VLPD LPD	129 126	-Idade média: 52 anos -Homens: 60% -TFG (mL/min/1,73 m ²) média: 18,5 ± 3,4	Sem diferença estatisticamente significativa para retardar a progressão da DRC

Autor (ano)	Objetivo	Tipo de estudo	Alternativas	Pacientes incluídos (n)	Características basais	Conclusão do estudo
	aceitáveis pelos pacientes a longo prazo					
Bellizzi, 2021 (53)	Comparar a eficácia de CA + VLPD vs LPD em pacientes atendidos regularmente em cuidados terciários de nefrologia	ECR, com acompanhamento de pelo menos seis meses.	CA + VLPD LPD	107 116	-Média de idade: 63 anos em ambos os grupos. -61% eram homens no grupo CA + VLPD e 62% no grupo LPD -IMC: 27 em ambos os grupos aproximadamente. -Doença renal primária: 40% no grupo CA + VLPD e 32% no grupo LPD.	-Os autores reportaram que A prescrição de CA + VLPD versus LPD foi segura, mas não ofereceu vantagem adicional para a sobrevida renal ou do paciente.
<i>Estudos observacionais</i>						
Satirapoj, 2018 (54)	Testar se a administração de CA + VLPD diminui a progressão renal entre pacientes com DRC em comparação com o tratamento por LPD.	Estudo observacional retrospectivo com acompanhamento de 12 meses.	CA + VLPD LPD	70 70	-Pacientes com DRC em estágio III ou IV. -Idade dos pacientes: 68 anos no grupo LPD e 73 anos no grupo CA + VLPD. -Homens: 45% no grupo LPD e 27% no grupo CA + VLPD. -IMC: 25 no grupo LPD e 23 no grupo CA + VLPD. -Principal doença renal primária: nefropatia diabética, 58% no grupo LPD e 44% no grupo CA + VLPD. -TFG (mL/min/1,73 m²): 41,6 no grupo LPD e 39,1 no grupo CA + VLPD.	-Os autores sugeriram que o uso de CA + VLPD foi associado com o retardo da progressão renal e manutenção do status nutricional em pacientes com DRC.
David, 2016 (55)	Avaliar se CA + VLPD pode influenciar a rigidez da parede arterial e afetar as taxas de maturação e a duração da fístula	Estudo observacional prospectivo com acompanhamento de três meses.	CA + VLPD LPD	28 39	-Pacientes não diabéticos com DRC pré-diálise. -Idade dos pacientes: 54 anos no grupo LPD e 57 anos no grupo CA + VLPD.	O estudo concluiu que o uso de CA + VLPD parece melhorar o desfecho primário da fístula arteriovenosa nativa, diminuindo a rigidez vascular inicial, a qual foi possível pela preservação da qualidade da parede vascular em pacientes com DRC por

Autor (ano)	Objetivo	Tipo de estudo	Alternativas	Pacientes incluídos (n)	Características basais	Conclusão do estudo
	arteriovenosa nativa em pacientes com DRC pré-diálise.				-Homens: 52% no grupo LPD e 54% no grupo CA + VLPD. -IMC: 28 em ambos os grupos.	meio de um melhor controle dos níveis séricos de fosfato e da resposta inflamatória.

Nota: CA, Aminoácidos + análogos; DRC, doença renal crônica; ECR, ensaio clínico randomizado; IMC, índice de massa corporal; LPD, dieta restritiva em proteínas; RS, revisão sistemática; TFG, taxa de filtração glomerular; TRS, terapia renal substitutiva; VLPD, dieta muito restritiva em proteínas.

5.2.1.2 Necessidade de TRS

Ensaaios clínicos

No estudo de Garneata et al. 2016 (51), uma menor porção de pacientes que recebeu CA + VLPD alcançou o desfecho primário (início de TRS ou redução superior a 50% na TFG) na comparação com o grupo LPD (respectivamente, 13% *versus* 42%; $p < 0,001$). A análise do período de um ano demonstrou menor probabilidade acumulada de atingir o desfecho no grupo CA + VLPD (12% *versus* 39%).

Estudos observacionais

David et al. 2016 (55) reportaram o início da diálise em 39% dos que receberam CA + VLPD e 48% dos que receberam LPD. Apesar disso, o resultado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,5$).

5.2.1.3 TFG

Ensaaios clínicos

No estudo de Bellizzi et al. 2021 (53) a TFG reduziu, do início do estudo até o mês 36 de acompanhamento, em $-1,08$ mL/min/ano no grupo CA + VLPD (IC 95% $-1,46$ a $-0,69$) *versus* $-0,96$ (IC95% $-1,40$ a $-0,52$) no grupo LPD, não tendo sido demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,696$).

No estudo de Garneata 2016 (51), a TFG foi significativamente menor no grupo LPD na comparação com CA + VLPD ao final do acompanhamento ($10,8$ mL/min [$9,0$ - $12,2$] *versus* $15,1$ [$13,2$ - $17,4$], respectivamente; $p < 0,01$).

Prakash et al. 2004 (52) demonstraram uma redução significativa da TFG em relação aos dados basais nos participantes que receberam LPD (de $28,6 \pm 17,6$ mL/min/ $1,73$ m² para $22,5 \pm 15,9$; $p = 0,015$). Por outro lado, não houve uma variação significativa entre os que receberam CA + VLPD ($28,1 \pm 8,8$ mL/min/ $1,73$ m² para $27,6 \pm 10,1$; $p = 0,71$).

Klahr e colaboradores desenvolveram o maior estudo sobre dieta restritiva e muito restritiva em proteínas em DRC, o *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) estudo 2 (56). A publicação de 1994 mostrou que nos primeiros 4 meses de acompanhamento, a taxa média de declínio na TFG no grupo CA + VLPD foi $0,8$ mL/min/ano (IC 95% $-0,1$ – $1,8$) menor do que no grupo LPD ($p = 0,07$), o que representou um decremento na TFG de 12% com CA + VLPD *versus* 19% com LPD (56).

Estudos observacionais

O estudo de Satirapoj et al. 2018 (54) demonstrou uma diferença de média de $-5,2 \pm 3,6$ mL/min/1,73 m² por ano ($p < 0,001$) na comparação entre LPD *versus* CA + VLPD após 12 meses de acompanhamento; ou seja, o grupo LPD apresentou um declínio muito maior para este parâmetro, além de uma diferença estatisticamente significativa em relação aos dados basais (de $41,6$ mL/min/1,73 m² $\pm 10,2$ para $36,8 \pm 8,8$; $p < 0,001$). Por outro lado, o grupo CA + VLPD não apresentou uma redução significativa em relação aos dados basais (de $39,1 \pm 9,2$ para $38,9 \pm 12,0$; $p = 0,74$), combinação esta que foi associada à redução de 10% na incidência de declínio da TFG (Hazard Ratio [HR] ajustado de 0,42; IC95% 0,23-0,79; $p = 0,006$).

5.2.1.4 Proteinúria

Ensaio clínico

No estudo de Garneata (2016) (51), a proteinúria foi reduzida em ambos os grupos: LPD (0,88 g/dia [0,82-0,96] para 0,67 [0,57-0,81]) e CA + VLPD (0,88 g/dia [0,79-0,96] para 0,78 [0,67-0,85]). Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao final do acompanhamento ($p = 0,06$).

Estudos observacionais

O estudo de Satirapoj et al. 2018 (54) reportou um aumento significativo de proteinúria entre os que receberam LPD após 12 meses de acompanhamento ($0,6 \pm 0,5$ para $0,9 \pm 1,1$ g; $p = 0,017$), evento este que não foi observado no grupo CA + VLPD ($0,2 \pm 0,4$ para $0,3 \pm 0,5$ g; $p = 0,45$). Apesar disso, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa da média de variação de proteinúria na comparação entre os grupos LPD *versus* CA + VLPD ($0,3 \pm 0,4$; $p = 0,171$).

5.2.1.5 BUN

Ensaio clínico

Feiten et al. 2005 (50) registraram que no grupo CA + VLPD houve uma redução estatisticamente significativa de BUN em relação ao início do estudo ($61,4 \pm 12,8$ para $43,6 \pm 14,9$ mg/dL; $p = 0,01$). Essa mesma redução significativa não foi constatada no grupo LPD ($61,7 \pm 23,8$ para $56,8 \pm 18,2$ mg/dL; $p = 0,21$). A comparação entre os grupos indicou uma superioridade de CA + VLPD ($-38 \pm 27,9$ *versus* $-10 \pm 27,2$ mg/dL; $p = 0,02$).

No estudo de Garneata et al. 2016 (51), BUN foi significantemente menor no grupo CA + VLPD (valor inicial de 187 [164-225] mg/dL) na comparação com LPD (valor inicial

de 213 [183-248] mg/dL) ao final do acompanhamento (respectivamente, 122 [114-127] *versus* 226 [191-252] mg/dL; $p < 0,01$).

Estudos observacionais

O estudo de Satirapoj (2018) (54) apresentou um aumento significativo de BUN entre os que receberam LPD após 12 meses de acompanhamento ($22,8 \pm 7,3$ para $24,3 \pm 7,1$ mg/dL; $p = 0,031$), evento este não observado no grupo CA + VLPD ($22,2 \pm 6,7$ para $21,9 \pm 7,0$ mg/dL; $p = 0,778$). Apesar disso, não foi demonstrado uma diferença estatisticamente significativa da média de variação de BUN na comparação entre os grupos LPD *versus* VLPD + AA ($0,3 \pm 0,4$ mg/dL; $p = 0,171$).

5.2.1.6 Creatinina sérica

Ensaio clínico

Feiten et al. 2005 (50) registraram que em ambos os grupos avaliados, CA + VLPD e LPD, não houve redução da creatinina sérica após quatro meses de acompanhamento em relação ao início do estudo, assim como na comparação entre os grupos (variação de, respectivamente, $-0,05$ e 0 mg/dL; $p = 0,88$).

No estudo de Prakash et al. 2004 (52) não houve redução significativa da creatinina sérica em relação aos dados basais em ambos os grupos, LPD (de $2,37 \pm 0,9$ para $3,52 \pm 2,9$ mg/dL; $p = 0,066$) e CA + VLPD ($2,26 \pm 1,03$ para $2,07 \pm 0,8$ mg/dL; $p = 0,90$).

Estudos observacionais

O estudo de Satirapoj et al. 2018 (54) apresentou um aumento significativo de creatinina entre os que receberam LPD após 12 meses de acompanhamento (de $1,6 \pm 0,4$ para $1,8 \pm 0,4$ mg/dL; $p < 0,001$), evento este não observado no grupo CA + VLPD ($1,7 \pm 0,3$ para $1,7 \pm 0,5$ mg/dL; $p = 0,175$). O estudo demonstrou uma diferença estatisticamente significativa da média de variação de creatinina na comparação entre os grupos LPD *versus* CA + VLPD ($0,1 \pm 0,0$ mg/dL; $p = 0,006$).

David et al. 2016 (55) reportaram valores de creatinina de $6,9 \pm 0,1$ e $7,0 \pm 0,1$ mg/dL nos grupos CA + VLPD e LPD, respectivamente, os quais não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,23$).

5.2.1.7 Estado nutricional

Klahr et al. 1994 (56) relataram diferença pequena, porém significativa entre os grupos nas concentrações de albumina, transferrina e colesterol durante os 3 primeiros meses. Após 1 ano de acompanhamento, o grupo LPD teve um aumento significativo na albumina sérica, mas declínios significativos na transferrina sérica, peso, porcentagem de gordura corporal, área muscular do braço e excreção urinária de creatinina. Achados semelhantes foram observados em pacientes do grupo CA + VLPD, exceto por porcentagem de gordura corporal. As únicas diferenças significativas entre os grupos foram a maior redução de porcentagem gordura corporal no grupo LPD e excreção urinária de creatinina no grupo CA + VLPD (57).

É importante ressaltar que, com exceção da diminuição da excreção urinária de creatinina, as alterações acima descritas no estado nutricional da linha de base a 1 ano de acompanhamento, foram de baixa magnitude. O declínio da transferrina sérica e do peso ocorreu rapidamente após a randomização e estabilizou após cerca de quatro meses de acompanhamento. As alterações nos demais parâmetros ocorreram mais gradualmente (57).

A redução na excreção urinária de creatinina foi muito baixa no grupo CA + VLPD em comparação com o grupo LPD. Foi significativamente mais rápida durante os primeiros quatro meses de acompanhamento ($p < 0,001$), mas significativamente mais lenta depois desse período ($p < 0,001$) (57).

No estudo de Feiten et al. 2005 (50) o nível de colesterol total permaneceu dentro dos limites de variação em ambos os grupos durante os 4 meses de estudo. O nível de triglicerídeos esteve acima do limite superior no grupo LPD e não mudou durante o acompanhamento. Uma tendência de aumento nos triglicerídeos séricos foi observada no grupo CA + VLPD, porém não significativa.

No final do estudo de Prakash et al. 2004 (52), as proteínas totais séricas diminuíram significativamente ($p = 0,038$) e os níveis de albumina sérica reduziram ($p = 0,061$) nos pacientes do grupo LPD em comparação com os valores basais. Por outro lado, os níveis séricos de albumina e proteínas totais foram significativamente superiores ($p = 0,034$ e $0,022$, respectivamente) no grupo CA + VLPD em comparação com LPD ao final do estudo.

Em Prakash et al. 2004 (52), também não houve mudanças significativas em outros parâmetros nutricionais em ambos os grupos ao longo do período de estudo. Não houve diferença no índice de massa corporal, dobra cutânea do tríceps e níveis de hemoglobina. No entanto, a circunferência do braço apresentou uma redução significativa ($p = 0,048$) no grupo LPD.

Embora os níveis séricos de ureia e ácido úrico na linha de base fossem semelhantes em ambos os grupos, foi observada redução clinicamente significativa ao final do estudo de Garneata et al. 2016 (51) no grupo CA + VLPD. O bicarbonato sérico tinha taxas mais baixas na linha de base no grupo CA + VLPD, mas aumentou significativamente e tornou-se maior no final do estudo em comparação com LPD. Enquanto isso, a necessidade de suplementação de bicarbonato foi maior no grupo LPD (51% *versus* 29%; $p = 0,01$). Da mesma forma, o metabolismo cálcio-fósforo melhorou apenas no grupo CA + VLPD.

Durante os 12 meses de acompanhamento de Satirapoj et al. 2018 (54), o grupo LPD apresentou aumento significativo de potássio e diminuição de fosfato séricos ($p < 0,001$), mas não foi observada diferença significativa em relação às alterações médias nos níveis séricos de albumina, hemoglobina, potássio, bicarbonato, cálcio e fosfato entre os dois grupos.

5.2.1.8 Eventos adversos

O estudo de Klahr et al. 1994 (56) demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa no número de mortes entre os grupos nos 3 primeiros meses. Nesse estudo, 6% dos pacientes morreram devido a doenças cardiovasculares e câncer. Um outro desfecho de segurança avaliado foi a proporção de DRC terminal, desenvolvida por 94 pacientes (37%). O risco relativo de DRC terminal ou morte em 3 meses foi 0,93 (IC 95% 0,65 – 1,33) para os pacientes em CA + VLPD em comparação ao grupo em LPD. Um paciente de cada grupo teve desnutrição relacionada a perda de peso. Sete pacientes (3%) precisaram receber tratamento para hipotensão persistente.

No acompanhamento acima de 1 ano do MDRD estudo 2 houve quatro mortes no grupo CA + VLPD e duas mortes no grupo LPD. As causas de morte no grupo CA + VLPD foram doenças cardiovasculares em dois pacientes e trauma em dois pacientes. Já no grupo LPD, ambos os pacientes morreram de doenças cardiovasculares. Após a interrupção da intervenção nutricional, 10 pacientes morreram: seis pacientes no grupo CA + VLPD (dois pacientes por doença cardiovascular, dois por câncer e dois por infecção) e quatro pacientes no grupo LPD (três pacientes por doença cardiovascular e um paciente por doença cerebrovascular) (57).

No ponto de corte para análise dos dados acima de 1 ano de acompanhamento 103 pacientes foram descontinuados, incluído os 96 pacientes que desenvolveram DRC terminal e desnutrição nos primeiros 3 meses, mencionados anteriormente. Sete pacientes (2,7%) foram descontinuados devido a condições clínicas graves. Estes incluíram quatro pacientes no grupo CA + VLPD (uma paciente que engravidou, um

paciente que desenvolveu diabetes insulino-dependente, um paciente com artrite grave e um paciente com câncer), e três pacientes no grupo LPD (um com câncer, um com enfisema e um com doença isquêmica intestinal) (57).

Ao fim do MDRD estudo 2, com 3,2 anos de tempo de acompanhamento médio, no grupo LPD, 117 (90,7%) participantes desenvolveram DRC terminal, e 30 (23,3%) morreram, sendo 16% devido a doença cardiovascular. No grupo CA + VLPD, 110 (87,3%) participantes desenvolveram DRC terminal, e 49 (38,9%) morreram, sendo 21% devido a doença cardiovascular (58).

No estudo de Bellizzi et al. 2021 (53), após uma mediana de acompanhamento de 74 meses, não foi demonstrado uma diferença estatística ($p=0,28$) entre os grupos em relação a mortalidade: 30,2 meses no grupo CA + VLPD (IC 95% 24,8 a 40,0) e 35,9 (IC 95% 29,6 a 44,9) meses no grupo LPD.

Garneata et al. 2016 (51) reportou que CA foi bem tolerado e que nenhum EA foi observado.

O estudo de Satirapoj et al. 2018 (54) indicou que nenhuma complicação grave ou evento de diálise aguda ocorreu durante o estudo, incluindo o grupo de pacientes que recebeu CA.

Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência

A avaliação da qualidade metodológica da RS incluída foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (46). No geral, a revisão foi associada a uma baixa qualidade. Isto foi motivado, por exemplo, pela ausência de informações metodológicas e de investigações adequadas do viés de publicação/heterogeneidade. Os resultados completos estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Domínio	Autores	Li et al. (2019)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?		Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)		Não
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?		Não
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)		Sim
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?		Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?		Sim

7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Sim para ECR, e não para ECNR
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Não
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Não
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Não
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Qualidade metodológica geral (C=Criticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	Baixa qualidade

Nota: adaptado de Shea et al. 2017 (46).

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos foi realizada de acordo com a ferramenta *NewCastle-Ottawa* (45). O resultado da avaliação está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 7. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa.

Domínio	Item	Satirapoj, 2018 (54)	David et al. 2016 (55)
Seleção	Representatividade da coorte exposta	-	-
	Seleção da coorte não-exposta	*	*
	Determinação da exposição	*	*
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	-
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	*	-
Desfechos	Avaliação do desfecho	*	*
	Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	-
	Adequação do acompanhamento das coortes	*	*
Classificação		Boa qualidade	Baixa qualidade

Nota: adaptado de Wells et al. 2014 (45).

O risco de viés dos quatro ECRs foram realizados utilizando a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (44). No geral, foi constatado um alto risco de viés, conforme apresentado na tabela a seguir.

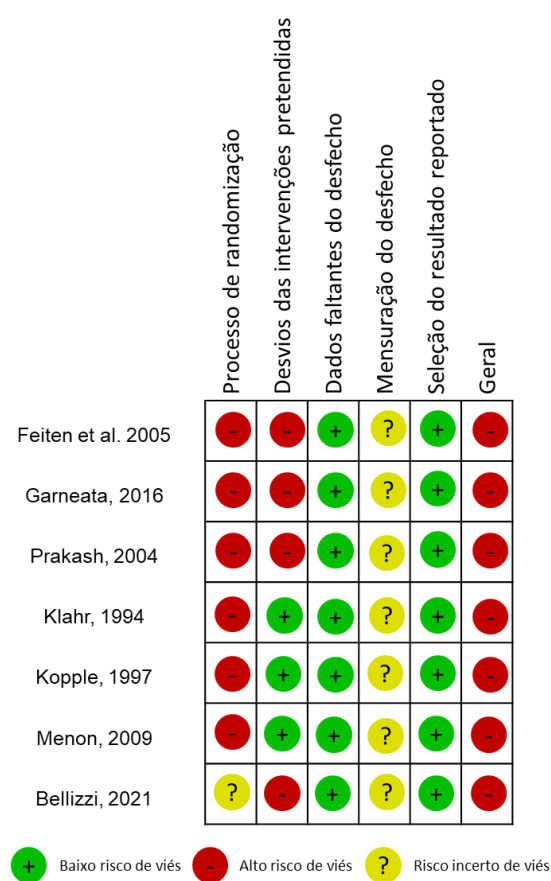


Figura 4. Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0
Adaptado de Sterne et al. 2019 (44).

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (47). A qualidade da evidência dos ensaios clínicos foi classificada entre a variação de baixa a moderada, especialmente devido ao risco de viés presente nos estudos.

Tabela 8. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, de acordo com a ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Taxa de filtração glomerular								
5	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Proteinúria								
2	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Ureia nitrogenada no sangue								
3	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Creatinina sérica								

Avaliação da certeza							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
4	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Estado nutricional								
6	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos								
7	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Adaptado de Schünemann et al. 2013 (59,60).

5.2.2 Evidências complementares

Adicionalmente às evidências anteriormente discutidas, uma busca na literatura identificou diversos estudos que, apesar de não atenderem a todos os critérios de elegibilidade da RS, corroboram com a utilidade clínica de CA + VLPD, os quais são discutidos qualitativamente a seguir.

Chauveau et al. (2009) (61) avaliaram desfechos clínicos a longo prazo em 203 pacientes em diálise/transplantados, os quais foram anteriormente tratados com CA + VLPD. A sobrevida global após 5 e 10 anos foi de, respectivamente, 79% e 63%. Não houve diferença de desfechos dos pacientes na comparação com um banco de registros da França, incluindo os pacientes em diálise e transplantados. O estudo concluiu que a dieta em avaliação não teve efeito prejudicial sobre o resultado dos pacientes com DRC que recebem TRS.

Aparicio et al. (2000) (62) analisaram em um estudo retrospectivo a influência de CA + VLPD na evolução clínica e no estado nutricional de 239 pacientes com DRC avançada. O período considerado foi durante a pré-diálise e a evolução da doença após o início da diálise ou realização de transplante renal (os dados foram coletados entre 1985 e 1988). Durante o acompanhamento, 14 pacientes morreram durante a suplementação; nenhum óbito foi relacionado aos parâmetros nutricionais. Um total de 165 pacientes iniciaram hemodiálise, cuja mortalidade após 12 meses foi baixa (2,4%, sendo estes óbitos relacionados à idade e não aos parâmetros nutricionais). Resultados semelhantes foram observados nos pacientes que realizaram transplante. Os autores sugeriram que a dieta pode ser utilizada de forma segura, sem EAs clínicos ou nutricionais e que, devido à preservação do estado nutricional e à correção dos sintomas urêmicos, o início da diálise foi postergado nesses pacientes.

Chauveau et al. (2003) (63) avaliaram o estado nutricional e físico de 14 pacientes que utilizaram CA + VLPD durante dois anos. A TFG, albumina, excreção de urina e massa adiposa permaneceram estáveis durante o acompanhamento. Os autores indicaram que a suplementação foi nutricionalmente segura a longo prazo.

Bellizzi et al. (2015) (64) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar se CA + VLPD está associada a uma redução do risco de mortalidade, em comparação com uma coorte histórica. O estudo concluiu que a utilização desta suplementação não aumentou a mortalidade durante a terapia de reposição renal. Além disso, uma análise de subgrupo demonstrou um menor risco de mortalidade entre os que receberam a dieta, considerando participantes com idade <70 anos e sem histórico de doença cardiovascular.

5.3 Discussão das evidências clínicas

A DRC está associada a diversos sintomas e complicações, o que gera uma relevante carga na saúde física e mental dos pacientes. A progressão da DRC leva à crescente necessidade de TRS, que impacta não somente a qualidade de vida dos pacientes, mas gera custos elevados ao sistema de saúde. Por isso, as estratégias de manejo clínico têm o objetivo de retardar a iniciação de TRS e

garantir a manutenção da qualidade de vida dos indivíduos com DRC. A dieta é um componente chave do manejo clínico em nefropatias. Diferentes regimes dietéticos de proteína foram propostos, como a dieta restritiva ou muito restritiva em proteínas suplementadas ou não com CA.

A suplementação de VLPD com cetoanálogos apresenta vantagens além da restrição proteica. Os cetoanálogos podem ser convertidos em aminoácidos essenciais pela reciclagem de uréia, permitindo uma nutrição segura, e redução mais acentuada da ingestão de proteínas. Além disso, o teor de cálcio de preparações de cetoanálogos e sua capacidade de ligação ao fosfato permitem melhor correção de anormalidades do metabolismo mineral.

No entanto, não estão disponíveis no SUS alternativas terapêuticas que auxiliem na manutenção da função renal por meio da prevenção e tratamento do metabolismo falho ou deficiente de proteínas nestes pacientes. Neste cenário, CA surge como uma importante alternativa de suplementação para ser utilizado em combinação com VLPD.

O estudo MDRD 2 testou os efeitos de LPD e CA + VLPD em pacientes com TFG entre 13 a 24mL/min/1,73 m² nos desfechos morte ou DRC terminar. Não houvesse diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos durante o estudo. Um acompanhamento observacional de longo prazo, pós-intervenção, mostrou risco maior de morte naqueles atribuídos ao grupo CA + VLPD (HR 1,92; IC 95% 1,15 - 3,20). Porém, esse risco aumentado não pode ser atribuído unicamente a intervenção devido a limitações metodológicas do estudo (58).

Uma limitação importante dos resultados para 12 anos de acompanhamento é que não foram verificadas a ingestão de proteínas e medidas nutricionais durante nove meses após o término do estudo. Com isso, o número de pacientes que continuaram a dieta prescrita é desconhecido. Os autores indicam que os pacientes podem ter continuado com a VLPD após a falência renal, uma prática que causa danos à saúde do indivíduo (58). Além disso, é possível que o tipo de suplementação utilizado no estudo MDRD não tenha sido o ideal porque o suplemento de CA continha quantidades excessivas de triptofano, o que poderia ter levado à produção de metabólitos nefrotóxicos (65,66).

Apesar dos resultados conflitantes do MDRD estudo 2, o interesse pelo manejo dietético permaneceu e foram desenvolvidos novos estudos, identificados nesta RS, incluindo ECRs e estudos de mundo real (observacionais), que observaram que o uso de CA associado a VLPD em pacientes com DRC em estágio avançado pode contribuir para o adiamento da progressão da DRC e melhora do estado nutricional. Isto pode ser constatado através de parâmetros como declínio da TFG, BUN, creatinina sérica, proteinúria, albumina sérica, colesterol total, medidas de circunferências corporais, níveis de eletrólitos, entre outros.

Quando os dados dos estudos primários são metanalisados, observa-se o favorecimento de CA + VLPD quanto a redução do declínio de TFG (Diferença média: 2,00; IC 95% 0,22 – 3,79), de acordo com Li et al. (2019) (49).

Garneata et al. 2019 (67) publicaram no formato de resumo o efeito a longo prazo em 200 pacientes nos grupos CA + VLPD *versus* LPD. A probabilidade de sobrevida após cinco anos foi maior no grupo que recebeu CA + VLPD (96% *versus* 82%); menos pacientes deste grupo necessitaram de TRS (51% *versus* 93%). O estudo concluiu que CA + VLPD demonstrou ser viável e segura a longo

prazo, além de estar associada a uma melhor sobrevida dos pacientes e da preservação da função renal.

Apesar de não ser possível constatar diferenças em termos de mortalidade, reporta-se um evidente benefício do uso de CA no prolongamento da preservação da função renal, a qual pode ser refletida em um atraso na dependência de TRS. Além disso, os estudos mostram que CA é uma terapia segura e bem tolerada.

Os dois maiores ECRs que avaliaram CA + VLPD, MDRD estudo 2 (56–58) e Garneata et al., 2016 (51), adotaram o desfecho composto falência renal ou morte. Nesse caso, a adoção desse desfecho tem pouco impacto na magnitude do benefício clínico por haver muito mais eventos de falência renal do que mortes, e porque inclui apenas mortes anteriores a falência renal, sendo que a maioria das mortes ocorreu após falência renal (58).

Estes resultados são de importante relevância considerando o cenário brasileiro e a indicação proposta para uso de CA, visto que o conjunto das evidências clínicas incluiu pacientes adultos com DRC estágios 4-5 pré-dialítico. Sendo assim, espera-se que benefícios de CA + VLPD observados nos estudos clínicos e observacionais também sejam observados nos pacientes brasileiros.

Por isso, a incorporação de CA ao SUS pode garantir aos pacientes com DRC melhor qualidade de vida, além de reduzir a carga associada ao uso de serviços de diálise no país.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO-UTILIDADE

6.1 Resumo das características da análise de custo-utilidade

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-utilidade
Tipo de modelo de decisão analítica	Markov
Intervenção	CA + VLPD
Comparador	LPD
População-alvo	Pacientes adultos com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Tempo em diálise, AVAQ
Horizonte temporal	30 anos
Taxas de desconto	5% para custos e desfechos
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Notas: AA: aminoácidos + análogos; VLPD: dieta muito baixa em proteínas; LPD: dieta baixa em proteínas; DRC: doença renal crônica; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2 Objetivo

O objetivo desta análise de custo-utilidade (ACU) é estimar os benefícios clínicos e os custos em longo prazo associados ao tratamento de pacientes com DRC em estágio 4 ou 5 pré-dialítico com CA associado a VLPD em comparação a LPD sem a suplementação com CA.

Entende-se que a ACU é o tipo de análise econômica adequada para avaliar o uso de CA na população-alvo considerando o conjunto de evidências científicas descritas na Seção 5.2, que confirmam os benefícios clínicos em termos de eficácia e segurança da nova tecnologia frente ao comparador disponível no SUS.

6.3 Métodos

6.3.1 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta ACU é CA, indicado para prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na DRC, em conjunto à uma baixa ingestão de proteínas, em associação a VLPD. Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na Seção 2.1. O comparador adotado nesta ACU é LPD, conforme pontos discutidos na Seção 3.

6.3.2 Estrutura do modelo

Esta ACU foi estruturada com base num modelo de Markov com três estados de saúde:

- I. Estágio 4-5 pré-dialítico (DRC-4+);
- II. Diálise;
- III. Morte.

Todos os pacientes entram no modelo no Estágio 4-5 pré-dialítico, que contempla os pacientes com DRC com TFG < 30 ml/min/1.73 m². A cada ciclo mensal, os pacientes podem transitar entre os estados DRC-4+, Diálise e Morte. A Figura 5 ilustra a estrutura do modelo.

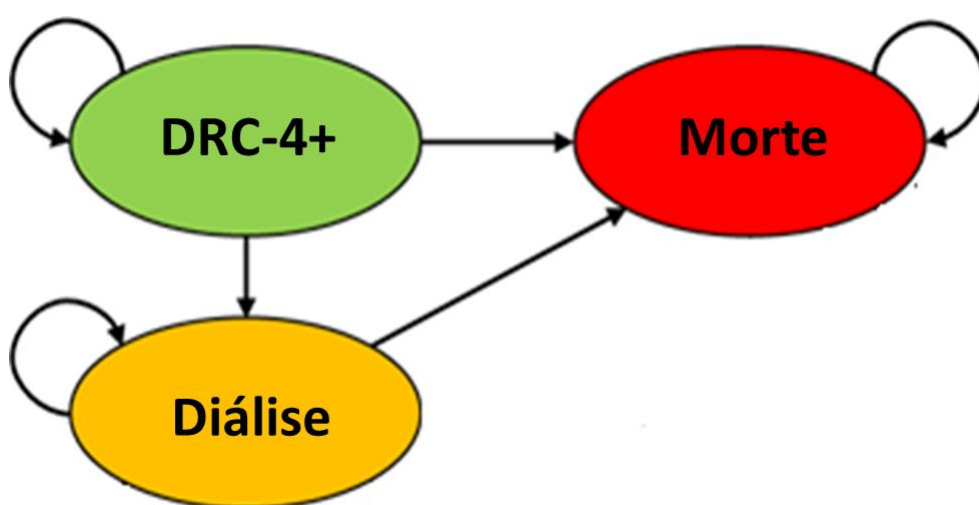


Figura 5. Modelo de Markov

Notas: DRC: doença renal crônica.

6.3.3 Perspectiva

Esta ACU foi desenvolvida considerando a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros demográficos de maneira a melhor refletir as características da população brasileira, e os custos foram obtidos a partir de fontes de dados nacionais. Os dados clínicos foram obtidos a partir dos estudos de história natural da doença, preferencialmente nacionais, e no estudo clínico de CA + VLPD conduzido por Garneata et al. (51) (ver Seção **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

6.3.4 Horizonte temporal

Sendo a DRC uma doença crônica, o horizonte temporal adotado nesta análise foi de 30 anos, de modo a capturar toda a vida dos pacientes que entram no modelo, em linha com as recomendações

do MS (68). Sendo assim, após os 30 anos, todos os pacientes terão progredido para o estado de morte.

6.3.5 Taxa de desconto

Conforme recomendações do MS, adotou-se taxa de 5% de desconto para custos e desfechos em saúde (68). Esta taxa é aplicada mensalmente após o primeiro mês do modelo.

6.3.6 Parâmetros demográficos

A idade média de entrada e a distribuição por sexo são adotadas para estimar a taxa de mortalidade da população geral, dado que a mesma deve ser corrigida conforme o envelhecimento da população.

Adotou-se a idade média de 48,7 anos, reportada por Bastos et al. (69). Apesar deste estudo incluir também pacientes em estágio 3, essa idade parece plausível, visto que outros estudos com pacientes em diálise reportaram idades semelhantes: 47,0 anos por Peres et al. (70) e 49,7 anos por Pena Batista et al. (71). Bastos et al. também reportou uma prevalência de 59,6% em mulheres, porém esse valor é consideravelmente maior que o reportado por Peres et al. (70) e Pena Batista et al. (71), 37,5% e 43,0%, respectivamente. Assim, optou-se por adotar uma média entre os valores reportados nestes dois últimos estudos, resultando em 40,2%.

Além disso, a partir dos resultados obtidos por Piccoli et al. (72), adotou-se a distribuição dos pacientes entre os estágios 4 e 5 na entrada do modelo, sendo 71,6% no estágio 4 e 28,4% no estágio 5. Esta distribuição é importante para o cálculo de custos de monitoramento.

6.3.7 Transição entre o estado DRC-4+ para Diálise

As transições entre os três estados de saúde que foram definidos são guiadas pelas probabilidades de transição estimadas a partir de dados disponíveis na literatura sobre CA + VLPD em DRC. O principal objetivo do tratamento na DRC é retardar a progressão da doença e início da TRS, a probabilidade de transição do estágio de entrada no modelo, DRC-4+, para o estado de Diálise é estimada com base no estudo clínico conduzido por Garneata et al. (51). A descrição detalhada da metodologia deste estudo é apresentada no Apêndice III.

Este estudo foi selecionado dentre o conjunto de evidências científicas incluídas na RS, dado que é um estudo robusto que traz como desfecho primário a iniciação de TRS e está bem alinhado com a população-alvo desta submissão. Mais detalhes sobre o estudo estão descritos na Seção 4.6.2. A probabilidade de transição foi estimada da seguinte maneira:

- a) Para LPD: taxa de TRS estimada a partir de Garneata et al. (51);
- b) Para CA + VLPD: aplicada a razão de risco (do inglês, *hazard ratio*, HR) elaborada a partir de Garneata et al. (51) na taxa de TRS de LPD (estimada em “a”).

O risco ajustado do desfecho composto do estudo (iniciação de TRS ou redução de >50% no TFG inicial) foi calculado como 1 menos a % de pacientes livres do desfecho composto estimado pelas curvas de Kaplan-Meier reportadas em Garneata et al. (51). Dentre os pacientes que atingiram o desfecho composto, 77% e 92% iniciaram TRS no braço de LPD e CA + VLPD, respectivamente. O risco ajustado final foi de 23,1% para LPD (30% x 77%) e 3,7% para CA + VLPD (4% x 92%). A taxa de TRS mensal foi estimada de acordo com a fórmula

$$\frac{1}{FU} \log(1 - \% \text{ RRT})$$

onde FU = 15 meses (fase de manutenção do estudo clínico). Finalmente, o HR de TRS foi calculado como a razão entre as taxas mensais de TRS. Os detalhes são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Risco de TRS aplicados ao modelo

Parâmetro	LPD	CA + VLPD	HR (IC 95%)
Risco ajustado de desfecho composto em 15 meses	30%	4%	HR=0,10 (0,05-0,20)
% de TRS no desfecho composto	77%	92%	
Risco ajustado de TRS em 15 meses	23,1%	3,7%	
Taxa mensal de TRS	0,017	0,002	HR=0,14 (0,10-0,21)
Probabilidade anual de TRS*	18,9%	2,9%	

Nota: LPD, dieta baixa em proteínas; CA + VLPD, dieta com muito baixa ingestão de proteínas suplementada com cetoanálogos; HR, *hazard ratio*; TRS, terapia renal substitutiva.

* Se λ é a taxa mensal de iniciação de TRS, a probabilidade mensal é calculada a partir da fórmula $1-e^{-\lambda}$ e a probabilidade anual é $1-e^{-12\lambda}$.

A curva de sobrevida livre de evento ajustada para os braços LPD e CA associado a VLPD está demonstrada na Figura 6.

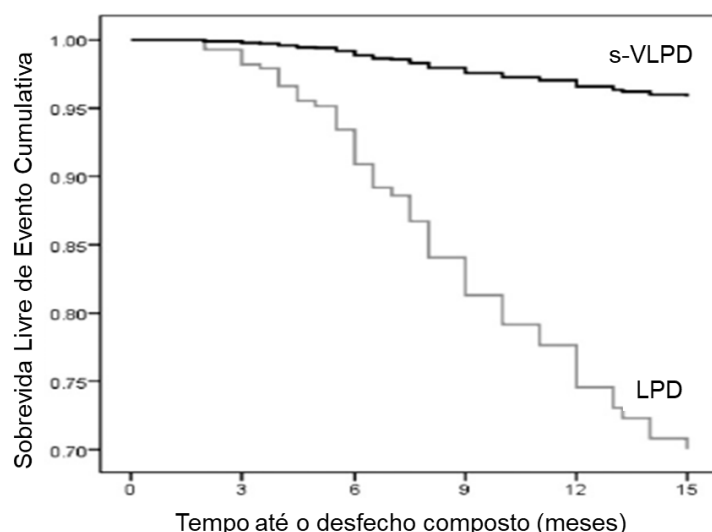


Figura 6. Sobrevida livre de evento ajustada

Notas: CA + VLPD, Dieta com muito baixa ingestão de proteínas suplementada com cetoanálogos; LPD, dieta baixa em proteínas.

6.3.8 Mortalidade

A probabilidade anual adotada para pacientes em diálise foi de 10,4%, obtida do estudo retrospectivo conduzido por Peres et al. com 878 pacientes admitidos em um centro de diálise (70). Já a taxa de mortalidade para pacientes no estágio DRC 4-5 foi estimada a partir da taxa de mortalidade em diálise dividida pelo $HR=2,51$. Este HR é a média entre $HR=2,6$ (hemodiálise [HD] vs DRC estágio 4-5) e $HR=1,7$ (diálise peritoneal [DP] vs DRC estágio 4-5), estimadas no estudo conduzido por Neovius et al. (73), ponderada pela frequência de uso de HD e DP no Brasil (ver Seção 6.3.10.3). A mortalidade anual resultante é 4,28%.

Ainda, a mortalidade deve ser corrigida considerando o envelhecimento da população. Esta correção foi realizada com base no risco relativo (RR) por faixa etária específico para o Brasil, calculado como a razão entre a mortalidade da população geral em cada faixa etária e a mortalidade da população geral na faixa etária de referência. A referência é a faixa etária contendo a idade média de pacientes com DRC estágio 4-5 no Brasil, descrita nas Seções 1.1 e 1.2. O número anual de mortes por sexo e faixa etária foram calculados a partir do *World Population Prospects 2019* (74). De acordo com a idade de entrada e distribuição por sexo, os RRs de mortalidade são reportados na Tabela 10.

Tabela 10. Risco relativo de mortalidade por faixa etária

Faixa etária (anos)	RR
25-50	RR=1 (Ref)
50-60	RR=2.85
60-65	RR=5.0
65-70	RR=7.5
70-80	RR=13.85
80-90	RR=34.69

90+	RR=93.53
-----	----------

Nota: RR, risco relativo.

6.3.9 Segurança

Garneata et al. reportaram que o *status* nutricional, avaliado como parâmetro de segurança no estudo, foi preservado em ambos os braços de tratamento, LPD e CA + VLPD (51). Segundo os autores, a suplementação com cetoadálogos foi bem tolerada e não foram identificados eventos adversos associados ao uso de CA + VLPD. Sendo assim, dados de segurança não são considerados nesta ACU.

6.3.10 Uso de recursos e custos

Os custos incluídos nesta ACU foram:

- Custo de suplementação com Aminoácidos + análogos (para CA + VLPD);
- Custo de monitoramento (para LPD e CA + VLPD);
- Custo de TRS (para LPD e CA + VLPD);
- Custos com outros suplementos (para LPD e CA + VLPD).

6.3.10.1 Custo de suplementação com Aminoácidos + análogos

Sendo CA + VLPD a intervenção em avaliação nesta submissão, o custo de suplementação com Aminoácidos + análogos foi estabelecido com base no preço proposto para incorporação de CA + VLPD de R\$ 3,54 por comprimido (ver Seção 2.4). Para estimar o custo mensal, adotou-se a premissa de uso médio de 18 comprimidos diários, visto que a recomendação em bula é entre 12 e 24 comprimidos diários (39). Sendo assim, o custo mensal é estimado em R\$ 1.940,08 (assumindo 1 mês = 30,44 dias).

6.3.10.2 Custo de monitoramento

Pacientes com DRC submetidos a dietas restritivas devem ser monitorados por equipe multiprofissional e realizar exames de acompanhamento, de acordo com as diretrizes da SAS/MS (22). Este custo é estimado pelo valores do procedimento único disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para acompanhamento de pacientes com DRC em estágio 4 pré-dialítico (código 03.01.13.005-1) e em estágio 5 pré-dialítico (03.01.13.006-0), ambos com valor de R\$ 61,00 (75).

A periodicidade deste acompanhamento foi assumida como igual a recomendação da SAS/MS sobre monitoramento da função renal, a cada 3 meses para pacientes em estágio 4 e uma vez por mês para pacientes em estágio 5 (22).

O custo médio foi calculado considerando a distribuição dos pacientes entre os estágios 4 e 5, de 71,6% e 28,4%, respectivamente (72) (ver Seção 6.3.6). O custo mensal resultante foi de R\$ 31,95.

6.3.10.3 Custo de TRS

Conforme recomendação da SAS/MS, a escolha da modalidade de TRS deve considerar a escolha do pacientes e suas condições clínicas, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional (22). A frequência de uso de cada modalidade, HD ou DP, foi estimada a partir de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS (76), de forma a refletir a prática adotada no SUS.

Todos os custos de TRS foram obtidos do SIGTAP (75). O custo de cada sessão de hemodiálise foi R\$ 194,20 (código 03.05.01.010-7). Já o custo de DP é baseado no consumo de recursos mensal, somando custo do conjunto de troca (código 07.02.10.006-4 para DP automatizada contínua [DPAC], código 07.02.10.004-8 para DP automatizada [DPA]) e o custo de manutenção (código 03.05.01.016-6). O custo mensal para DPA foi de R\$ 2.869,55 e para DPAC foi de R\$ 2.251,74. A proporção de pacientes em uso de DPA ou DPAC foi estimada com base em dados do SIA/DataSUS (76). No mais, um custo único de R\$ 55,13 foi considerado no primeiro mês de tratamento com DP referente ao treinamento dos pacientes (código 03.05.01.018-2).

Ainda, foi considerado o custo de manejo de complicações devido a TRS, estimado com base na prevalência de complicações reportada por Abreu et al. para pacientes em HD e DP (77). Estas prevalências, estimadas dentro de um período de acompanhamento de 12 meses, foram convertidas em taxas de risco por sessão, no caso de HD, ou por mês, no caso de DP. A Tabela 11 exibe as prevalências e taxas de risco.

Tabela 11. Prevalência e risco de complicações associadas a TRS

Complicação	Prevalência em HD* (12 meses)	Risco por sessão de HD**	Prevalência em DP (12 meses)*	Risco por mês de DP
Insuficiência cardíaca crônica	5,6%	0,04%	2,1%	0,18%
Doença arterial coronariana	6,4%	0,04%	5,2%	0,44%
AVC	2,0%	0,01%	5,7%	0,49%
Doença vascular periférica	1,2%	0,01%	0,0%	0,00%
Episódio de infecção	24,5%	0,19%	39,5%	4,10%

*Fonte: Abreu et al. (77). **Calculado considerando 2,83 sessões de HD por semana (Tabela 13).

Nota: HD, hemodiálise. DP, diálise peritoneal. AVC, acidente vascular cerebral.

Os custos de tratamento de cada complicação foram obtidos do SIGTAP (75). No caso de episódios de infecção, o custo de tratamento foi estimado pela multiplicação do custo do procedimento diário de tratamento de intercorrências da diálise pelo número médio de dias de hospitalização. Os custos estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12. Custos das complicações associadas a TRS

Complicação	Custo unitário*	Unidade	Número de dias de hospitalização	Custo total de tratamento
Insuficiência cardíaca crônica	R\$ 699,46 ^a	Por evento	-	R\$ 699,46
Doença arterial coronariana	R\$ 321,68 ^b	Por evento	-	R\$ 321,68

AVC	R\$ 463,21 ^c	Por evento	-	R\$ 463,21
Doença vascular periférica	R\$ 1.065,36 ^d	Por evento	-	R\$ 1.065,36
Episódio de infecção	R\$ 80,77 ^e	Por dia de hospitalização	7 ^{**}	R\$ 565,39

*Fonte: SIGTAP (75). ** Fonte: Bicudo et al. (78).

^a03.03.06.021-2 - TRATAMENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA. ^b03.03.06.020-4 - TRATAMENTO DE INSUFICIENCIA ARTERIAL C/ ISQUEMIA CRÍTICA. ^c03.03.04.014-9 - TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC (ISQUEMICO OU HEMORRAGICO AGUDO). ^d04.06.04.005-2 - ANGIOPLASTIA INTRALUMINAL DE VASOS DAS EXTREMIDADES (SEM STENT). ^e03.05.01.017-4 - TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA EM PACIENTE RENAL CRONICO SOB TRATAMENTO DIALITICO.

Nota: AVC, acidente vascular cerebral.

A Tabela 13 exhibe a frequência de uso de cada modalidade de TRS assim como os custos totais associados as mesmas. O custo de complicações foi calculado a partir do custo de tratamento (Tabela 12) e do risco de cada complicação para cada modalidade de TRS (Tabela 11).

Tabela 13. Utilização e custos de TRS

Modalidade de TRS	Proporção de pacientes (%)	Custo do procedimento	Sessões por semana	Custo de complicações
HD	90,2%	R\$ 194,20 ^{**}	2,83 ^{****}	R\$ 1,65 ^{**}
DP	9,8%		-	-
DPAC	23,7% [*]	R\$ 2.251,74 ^{***}	-	R\$ 28,11 ^{***}
DPA	76,3% [*]	R\$ 2.869,55 ^{***}	-	R\$ 28,11 ^{***}

Nota: TRS, terapia renal substitutiva; HD, hemodiálise; DP, diálise peritoneal; DPAC, diálise peritoneal automatizada contínua; DPA, diálise peritoneal automatizada. SIA/DataSUS, Sistema de Informações Ambulatoriais/DataSUS.

^{*}Dentre pacientes em DP. ^{**} por sessão de HD. ^{***}por mês. ^{****}Fonte: SIA/DataSUS (76).

6.3.10.4 Custo de outros suplementos

Nesta ACU, considera-se que os pacientes com DRC fazem uso de outros suplementos como bicarbonato de sódio, vitamina D, sendo estes os suplementos nos quais houve diferença estatisticamente significativa no percentual de usuários ou na dose observada no estudo clínico conduzido por Garneata et al. (51). O custo médio unitário de aquisição destes suplementos foi obtido do Painel de Preços do Ministério da Economia (79), referente a compras públicas em 2021 (até Maio de 2021). A lista de compras públicas para cada suplemento está disponível no Apêndice II. O custo unitário, a dose média e o percentual de usuários são exibidos na Tabela 14.

Tabela 14. Uso de outros suplementos

Suplemento	Custo	Unidade	Dose média	% usuários
Bicarbonato de sódio	R\$ 0,40/unidade	1 unidade = 500 mg	CA + VLPD: 2.2 g/dia LPD: 3.2 g/dia (p=0.03)	CA + VLPD: 29% LPD: 51% (p<0,01)
Vitamina D	R\$ 0,13/comprimido	1 unidade = 1 comprimido	1 comprimido/dia	Ca + VLPD: 22% LPD: 54% (p<0,01)
Cálcio	R\$ 0,08/unidade	1 unidade = 500 mg	CA + VLPD: 6.3 g/dia LPD: 6.9 g/dia (p<0.01)	Ambos 50%

Nota: CA + VLPD: dieta muito baixa em proteínas associada a cetoanálogos; LPD: dieta baixa em proteínas.

6.3.11 Utilidade

Os valores de utilidade adotados nesta ACU estão associados aos estados de saúde e a modalidade de TRS utilizada. Para pacientes no estado de Diálise, foram adotados os valores de 0,73 (desvio padrão = 0,24) e 0,69 (desvio padrão = 0,25) para pacientes em HD e DP, respectivamente. Estes valores foram reportados por Alvares et al. num estudo conduzido com 3.036 pacientes em TRS no Brasil (80). Já para pacientes no estado DRC-4+, como não foram identificados estudos nacionais, adotou-se o valor de 0,79 (erro padrão = 0,048) baseado na meta-análise conduzida por Wyld et al. (81).

6.3.12 Análise de sensibilidade determinística

O efeito da incerteza dos parâmetros adotados nesta ACU foi explorado através da análise de sensibilidade determinística (ASD). Os seguintes parâmetros-chave foram variados de acordo com fontes alternativas ou premissas:

- Distribuição de diálise (HD, DPAC, DPA): $\pm 20\%$ do valor base;
- Inputs clínicos de eficácia: limite superior e inferior do IC 95%;
- Custo com Aminoácidos + análogos: 12 a 24 comprimidos por dia;
- Outros custos (monitoramento, diálise e outros suplementos): $\pm 20\%$ do valor base;
- Utilidades: limite superior e inferior do IC 95%.

6.3.13 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi desenvolvida para quantificar o nível de confiança dos resultados obtidos na ACU com relação a incerteza dos parâmetros adotados. Na ASP, os parâmetros são variados de maneira aleatória por meio de cada distribuição num processo que é repetido por 1.000 vezes e os resultados são salvos e reportados de maneira gráfica no plano de custo-efetividade. As distribuições escolhidas são da família “normal” (lognormal para RR e HR). Para cada distribuição, o valor médio foi utilizado como caso base e o erro padrão foi calculado partir dos IC 95%, se disponíveis, ou assumidos como $\pm 10\%$. Os detalhes dos parâmetros, distribuições e referências estão descritos na Tabela 15.

Tabela 15. Parâmetros e distribuições utilizados na ASP

Parâmetro	Média	Erro Padrão	Distribuição	Fonte
Idade (anos)	48,74	4,87	Normal	$\pm 10\%$ da média
Sexo (% feminino)	0,402	0,040	Normal*	$\pm 10\%$ da média
Uso de HD	0,901	0,222	Normal*	$\pm 10\%$ da média
Uso de DPAC (sob total de DP)	0,237	0,117	Normal*	$\pm 10\%$ da média
Risco anual de TRS (LPD)	0,189	0,145	Normal*	$\pm 10\%$ da média

Mortalidade anual para TRS	0,104	0,215	Normal*	±10% da média
Mortalidade anual antes de TRS	0,043	0,311	Normal*	±10% da média
HR TRS (CA + VLPD vs. LPD)	0,142	0,354	Lognormal	IC 95% de Garneata et al., 2016 (51)
Utilidade em DRC 4+	0,790	0,097	Normal	IC 95% de Wyld et al., 2012 (81)
Utilidade em HD	0,730	0,006	Normal	IC 95% de Wyld et al., 2012 (81)
Utilidade em DPAC	0,690	0,009	Normal	IC 95% de Wyld et al., 2012 (81)
Utilidade em DPA	0,690	0,009	Normal	IC 95% de Wyld et al., 2012 (81)
Custo mensal de monitoramento	31,95	3,20	Normal	±10% da média
Custo de suplementação LPD	58,68	5,87	Normal	±10% da média
Custo de suplementação CA + VLPD	31,75	3,18	Normal	±10% da média
Custo de HD (sessão)	277,62	27,76	Normal	±10% da média
Custo de DPAC (mensal)	3300,08	330,01	Normal	±10% da média
Custo de DPA (mensal)	3917,89	391,79	Normal	±10% da média

Notas: ASP, análise de sensibilidade probabilística; HD, hemodiálise; DPAC, diálise peritoneal automatizada contínua; DP, diálise peritoneal; TRS, terapia renal substitutiva; HR, *hazard ratio*; CA + VLPD, dieta muito baixa em proteínas associada a suplementação com cetoadácido; DRC, doença renal crônica; LPD, dieta baixa em proteínas; DPA, diálise peritoneal automatizada.

*Para limitar o valor utilizado entre 0-1 foi utilizado o logaritmo natural de $p/(1-p)$ ao invés de p .

6.3.14 Análise de cenário

Além das análises de sensibilidade, foi também realizada uma análise de cenário para avaliar em maior profundidade os parâmetros cuja incerteza e/ou variabilidade apresentaram alta influência na razão de custo-utilidade incremental (RCUI). Os valores alternativos e do caso base para estes parâmetros estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Análises de cenário da ACU

Parâmetro	Caso base	Valor alternativo	Justificativa	Fonte
Frequência de HD	2,83	2 a 3 sessões por semana	Apesar da indicação de 3 sessões semanais, há estudos que reportam a realização de duas sessões em algumas perspectivas.	Chuahan e Mendonça, 2015 (82) De Abreu et al., 2013 (77)
Custo de HD por sessão	R\$ 194,20	R\$ 277,72	Custo na perspectiva privada.	De Abreu et al., 2013 (77)
Utilidades	HD: 0,73 DPAC e DPA: 0,69	HD: 0,69 DPAC: 0,72 DPA: 0,80	Revisão sistemática internacional de dados de qualidade de vida	Wyld et al., 2012 (81)
Taxa de mortalidade em pacientes em diálise	10,4%	12,19%	Referência alternativa – estudo brasileiro.	Pena Batista et al., 2005 (71)

Notas: ACU, análise de custo-utilidade; HD: hemodiálise, DPA, diálise peritoneal automatizada; DPAC, diálise peritoneal automatizada contínua.

6.4 Resultados

6.4.1 Caso base

Os resultados do caso base são exibidos na Tabela 17. O uso de CA associado a VLPD foi associado ao ganho de 1,65 anos de vida e 0,92 AVAQs, com custo incremental de R\$ 82.985,73, o que resultou em uma RCUI de R\$ 90.282,34 por AVAQ ganho. Cerca de 30% do custo de tratamento com CA é poupado através da redução dos custos com diálise.

Tabela 17. Resultados da ACU

Estratégia	LPD	CA + VLPD	Incremental CA + VLPD vs LPD
Anos de Vida	5,17	6,83	1,65
Tempo pré-TRS (%)	61,0%	92,3%	-
Tempo em diálise (%)	39,0%	7,7%	-
AVAQs	3,33	4,25	0,92
Custos totais	R\$ 49.009,18	R\$ 131.994,90	R\$ 82.985,73
Aminoácidos + análogos	R\$ 0,00	R\$ 116.876,58	R\$ 116.876,58
Monitoramento	R\$ 1.061,56	R\$ 1.924,91	R\$ 863,36
TRS	R\$ 45.998,18	R\$ 11,280,91	-R\$ 34.717,27
Outros suplementos	R\$ 1.949,44	R\$ 1,912,50	-R\$ 36,95
RCUI (R\$/AVAQ)	-	-	R\$ 90.282,34

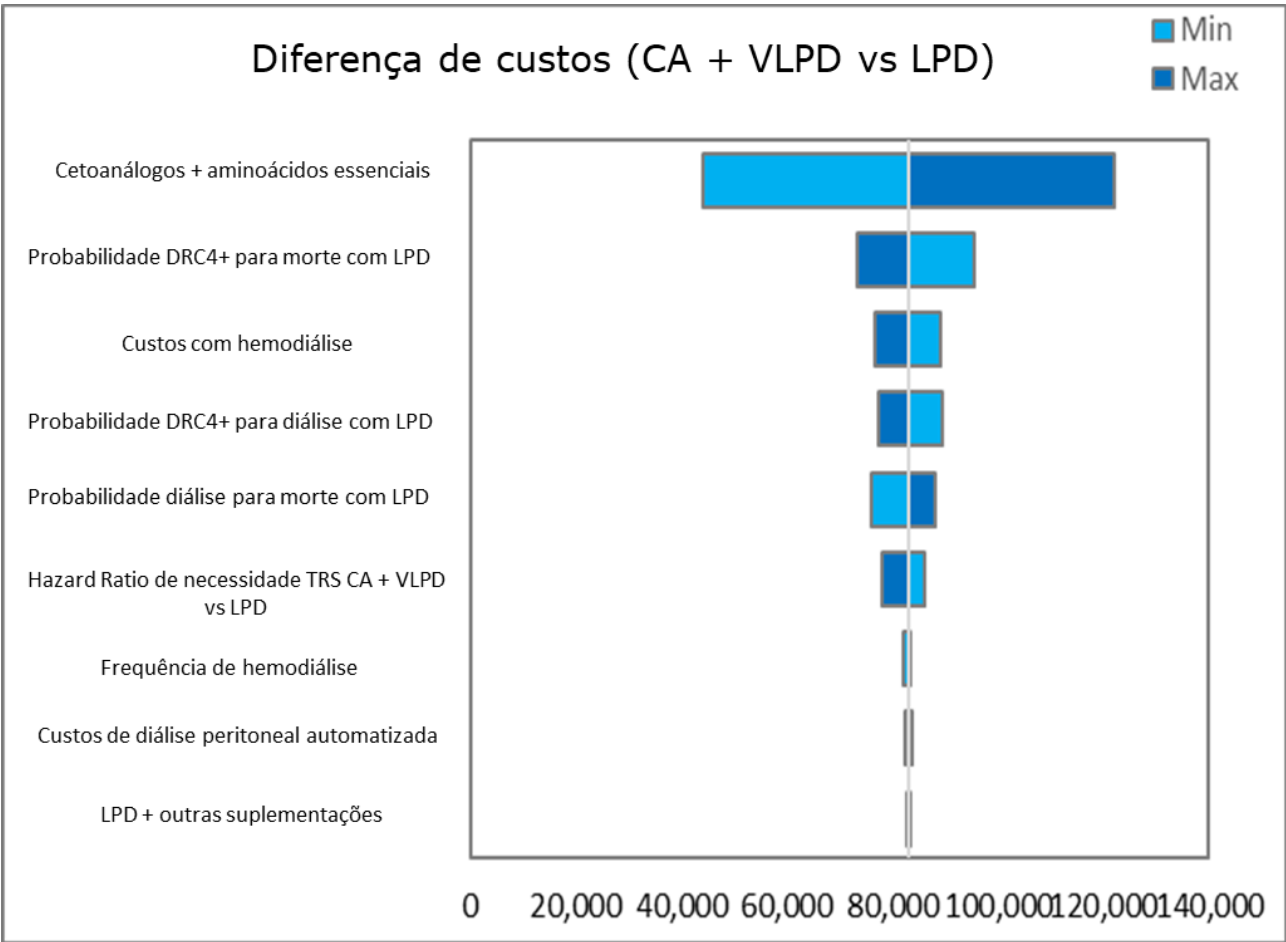
Notas: ACU, análise de custo-utilidade; LPD, dieta baixa em proteínas; CA + VLPD, dieta muito baixa em proteínas associada a suplementação com Aminoácidos + análogos; TRS, terapia renal substitutiva; AVAQ, ano de vida ajustado à qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

Os resultados da ASD estão demonstrados na

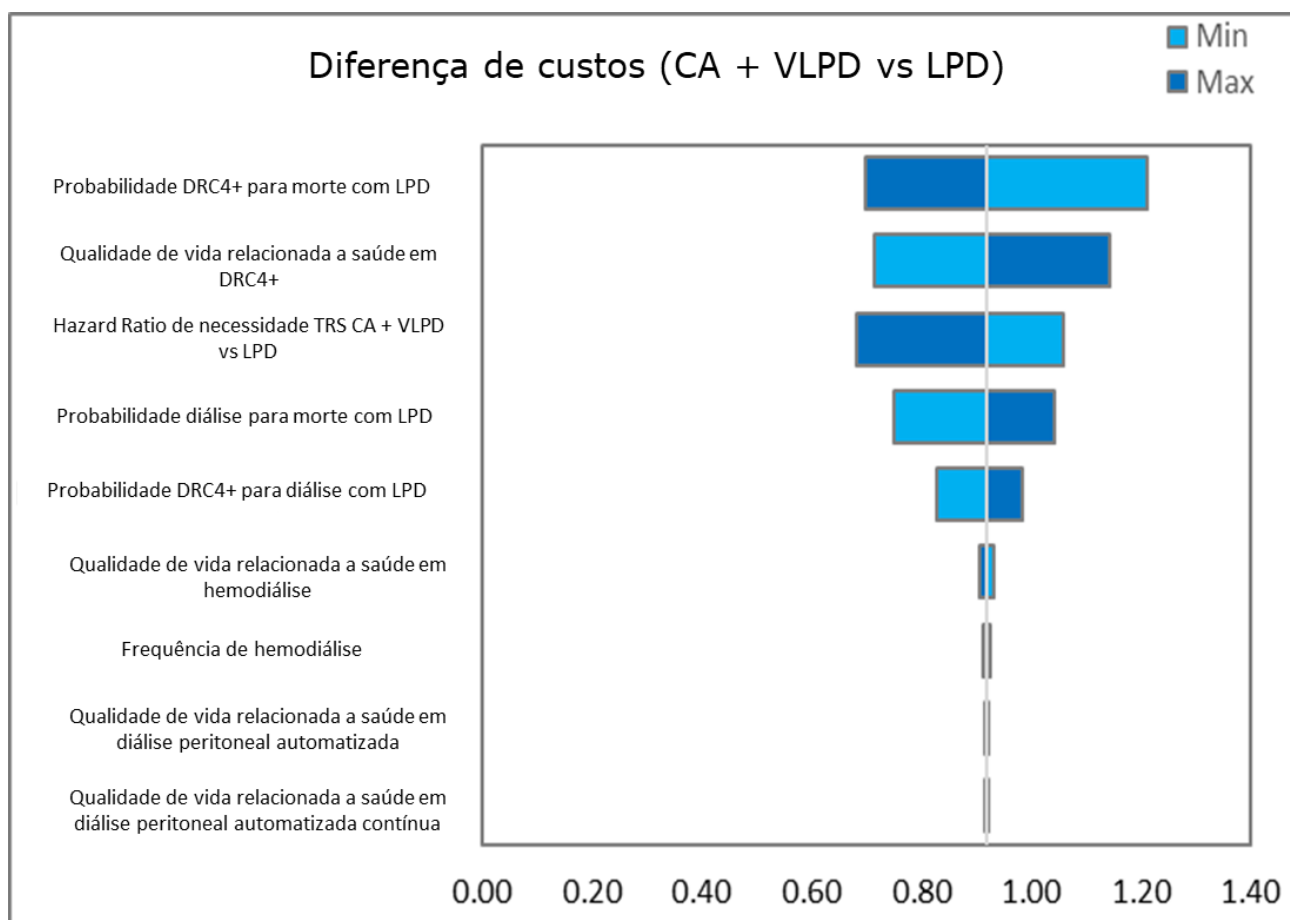
Figura 7 e na Figura 8. O parâmetro de maior influência nos custos incrementais foi o custo de CA + VLPD, cuja variação resultou em custos incrementais mínimo e máximo de R\$ 44.026,87 e R\$ 121.944,59. Nos AVAQs incrementais, o parâmetro de maior influência foi a probabilidade de transição entre o estado DRC 4+ para morte no braço LPD, cuja variação foi de 1,21 AVAQs para o parâmetro mínimo e 0,70 AVAQs para o parâmetro máximo.

Figura 7. Análise de sensibilidade determinística: Custos Incrementais



Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; TRS = terapia de substituição renal; DRC4+ = doença renal crônica estágios 4-5

Figura 8. Análise de sensibilidade determinística: AVAQs Incrementais



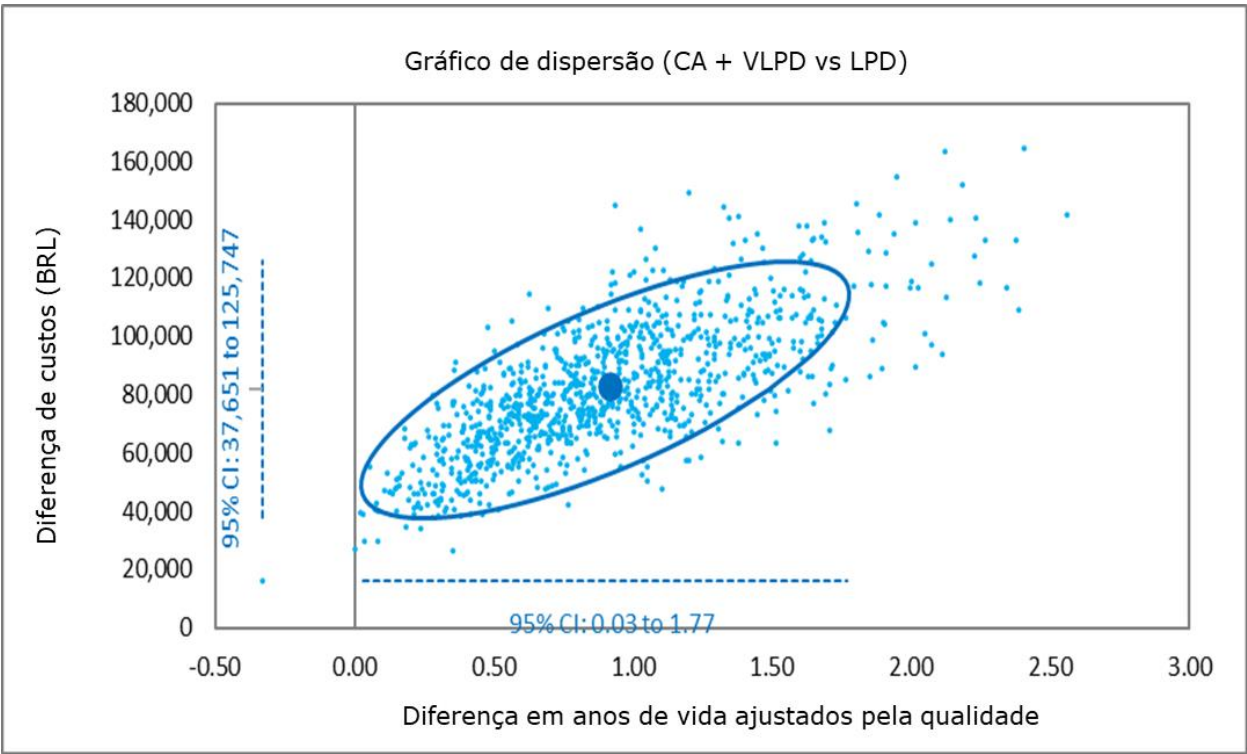
Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; TRS = terapia de substituição renal; DRC4+ = doença renal crônica estágios 4-5

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

Na ASP, os custos incrementais variaram de R\$ 37.651 a R\$ 125.747 e os ganhos de AVAQ de 0,03 a 1,77. A

Figura 9 demonstra o plano de custo-utilidade, com 97,5% das simulações no quadrante de maior benefício clínico e custos.

Figura 9. Plano de custo-utilidade: análise de sensibilidade probabilística

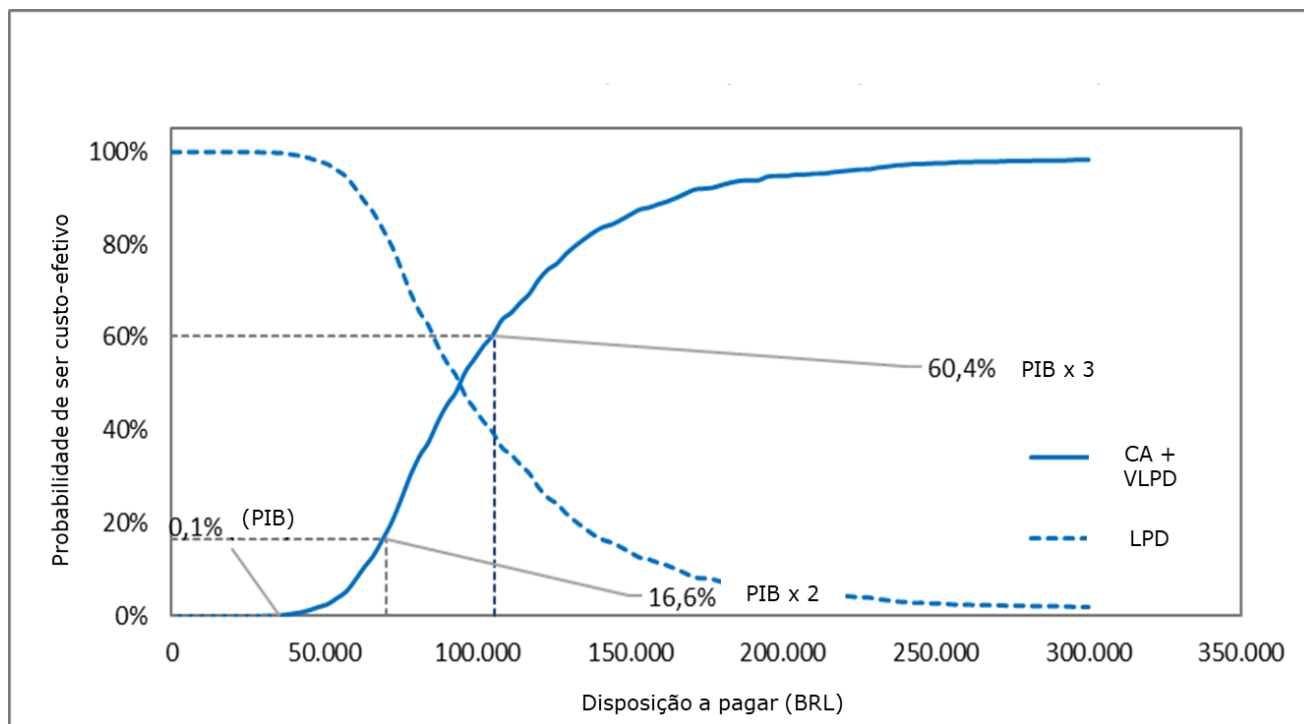


Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas

A

Figura 10 representa a curva de aceitabilidade. Para limites de uma, duas ou três vezes o produto interno bruto (PIB) per capita por AVAQ ganho, a probabilidade de custo-efetividade para CA associado a VLPD é de 0,1%, 16,6% e 60,4%, respectivamente.

Figura 10. Curva de aceitabilidade



Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; PIB = produto interno bruto.

6.4.4 Análise de cenário

Por fim, os resultados das análises de cenário estão dispostos na Tabela 18.

Tabela 18. Resultados das análises de cenário da ACU

Parâmetro	Diferença de AVAQ	Diferença de custo	RCUI (R\$/AVAQ ganho)
Caso base	0,92	R\$ 82.985,73	R\$ 90.282,34
Frequência de HD			
2 sessões por semana	0,92	R\$ 91.967,53	R\$ 100.053,87
3 sessões por semana	0,92	R\$ 81.146,09	R\$ 88.280,94
Custo de HD por sessão	0,92	R\$ 70.074,91	R\$ 76.236,32
Utilidades	0,95	R\$ 82.985,73	R\$ 87.230,91
Taxa de mortalidade de Pena Batista et al., 2005 (71)	0,82	R\$ 78.435,05	R\$ 95.195,59

Notas: ACU, análise de custo-utilidade; AVAQ, ano de vida ajustado à qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; HD, hemodiálise.

6.5 Discussão

Esta ACU avaliou a os benefícios clínicos e os custos relacionados ao tratamento de pacientes com DRC em estágios 4-5 pré-dialítico, de modo a estimar a RCUI associada ao uso de CA em comparação a estratégia terapêutica disponível atualmente no SUS. Atualmente, a única alternativa é a adoção de dietas restritivas em proteínas (ver Seção 3).

Tomando como base a RS conduzida para esta avaliação e descrita na Seção 5, foram detectados oito estudos clínicos e sete estudos observacionais que reportaram os impactos positivos

de CA na preservação da função renal e do *status* nutricional e no retardamento da necessidade de TRS. Destaca-se que, de acordo com a bula aprovada pela ANVISA, VLPD suplementada com CA foi definida como o melhor tratamento para reduzir a progressão da DRC (39). Retardar a perda da função renal e prevenir a necessidade de TRS é o principal objetivo do tratamento dado aos pacientes com DRC (ver seção 1.3.1). Por isso, dentre as evidências identificadas na RS, entende-se que o estudo conduzido por Garneata et al. (51) seria a referência mais adequada para obtenção dos dados clínicos de eficácia e segurança de CA a serem utilizados nesta ACU.

As características da população incluída no estudo de Garneata et al. são comparáveis às dos pacientes brasileiros com DRC e elegíveis ao tratamento com CA de acordo com a indicação proposta para incorporação, visto que eram pacientes em estágios 4-5 pré-dialítico (51). Já no âmbito de custos, foram adotadas referências nacionais considerando a perspectiva do SUS e os dados referentes ao uso de recursos, especialmente com relação à diálise, foram obtidos a partir do DataSUS (ver Seção 6.3.10). Portanto, refletem a prática clínica adotada no sistema público do país. Por fim, adota-se para os estágios de diálise dados de utilidade provenientes de um estudo brasileiro, o que também reflete a perspectiva nacional (80).

Algumas limitações podem ser mencionadas. Embora o uso de CA tenha sido estudado por Garneata et al. durante 15 meses (51), esta ACU adota a premissa de que os benefícios clínicos do tratamento serão mantidos no longo prazo, ou seja, durante o horizonte temporal da análise. No entanto, destaca-se que Garneata et al. (67) reportaram em 2019 que os benefícios de CA são mantidos em longo prazo (ver seção 5.2.4). Este estudo mais recente não foi adotado nesta ACU por ainda não estar publicado como artigo científico. O valor de utilidade adotado para o estado DRC-4+ é proveniente de metanálise com diversos estudos internacionais, o que pode não refletir idealmente o valor para a população brasileira, apesar da robusta metodologia. Ainda, dada a variabilidade da posologia de CA (recomenda-se de 12 a 24 comprimidos diários), adotou-se uma dose média para esta ACU, o que pode carregar incertezas relevantes, visto que é um parâmetro de alto impacto na RCUI. Buscou-se contornar estas limitações desenvolvendo as análises de sensibilidade e incluindo uma análise de cenários, apresentadas nas seções 6.4.2, 6.4.3 e 6.4.4.

Os resultados obtidos nesta ACU são de grande importância para a prática clínica e a gestão de recursos no SUS. O CA permite que menos pacientes progridam para um estado de diálise (7,7% vs 39,0%), o que gera um impacto direto ao reduzir a necessidade de uso de serviços de hemodiálise e diálise peritoneal, beneficiando tanto o paciente quanto o SUS. O CA proporcionou uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, expressa pelo aumento em AVAQ (4,25 vs 3,33). Além disso, considerando os custos de tratamento, observou-se que CA esteve associado à uma RCUI de R\$ 90.282,34/AVAQ. Apesar da falta de padronização de limiares de custo-efetividade na perspectiva brasileira, a RCUI de CA é inferior ao de três PIBs per capita (83), que seria de aproximadamente R\$ 105.484,11, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2019

(84). Isso indica que CA é uma tecnologia potencialmente custo-efetiva, gerando impactos positivos tanto aos pacientes com DRC quanto ao sistema de saúde.

7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Resumo das características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	AIO
Intervenção	CA + VLPD
Comparador	LPD
População-alvo	Pacientes adultos com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Custos
Horizonte temporal	5 anos
Taxas de desconto	Não aplicadas
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

Notas: AIO, análise de impacto orçamentário; CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; DRC, doença renal crônica.

7.2 Objetivo

O objetivo desta análise de impacto orçamentário (AIO) foi estimar o impacto da incorporação de CA para associação a VLPD em pacientes adultos com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico no SUS. Esta análise foi realizada a partir dos parâmetros clínicos e de uso de recursos e custos da ACU descrita na Seção 6.

7.3 Métodos

7.3.1 Intervenção e comparador

Como apresentado na ACU (ver Seção 6), a intervenção avaliada nesta AIO é CA em associação a VLPD e o comparador adotado é LPD. Esta AIO considera dois cenários – um cenário atual em que CA não está disponível no SUS e todos os pacientes elegíveis são submetidos a LPD (0,6 g de proteína por kg) sem suplementação de CA; e um cenário projetado, em que uma parcela destes pacientes é submetida a CA (18 comprimidos por dia) em associação a VLPD (0,3-0,4g de proteína por kg).

7.3.2 Perspectiva

Esta AIO foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS.

7.3.3 Horizonte temporal

Conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, foi adotado um horizonte temporal de cinco anos (85).

7.3.4 Taxa de desconto

Conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, devido ao curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto (85).

7.3.5 Estimativa da população elegível e parâmetros clínicos

Para estimativa da população elegível ao tratamento com CA + VLPD foi utilizada a abordagem epidemiológica. O ponto de partida foi a população brasileira com idade igual ou superior a 18 anos de idade, de 161.775.439 habitantes (86). Considerando a prevalência no Brasil de DRC estágios 4-5 de 0,36% reportada por Malta et al. (12), totalizam-se 522.745 pacientes no Brasil.

Segundo o estudo de Garneata et al. (51), 14% dos pacientes estão dispostos a aderir às restrições necessárias ao tratamento com CA + VLPD, e destes 50% foram excluídos por serem direcionados diretamente para TRS devido indicação médica, segundo opinião de especialistas consultados pela Fresenius.

Após a aplicação destes parâmetros, a população elegível ao tratamento com CA + VLPD foi estimada em 40.767 pacientes no primeiro ano. A estimativa está sumarizada na Tabela 19. Para os quatro anos subsequentes, foi aplicada uma taxa de crescimento de 0,66% (86) – Tabela 20.

Tabela 19. Estimativa da população elegível no ano 1

Parâmetro	Valor	Referência
População brasileira com 18 anos ou mais	161.775.439 habitantes	IBGE (86)
Prevalência de DRC estágios 4-5	0,36%	Malta et al.
Disposição a VLPD	14%	Garneata et al. (51)
Pacientes encaminhados diretamente para TRS	50%	Opinião de especialista
População elegível ao tratamento com Aminoácidos + análogos associado a VLPD no ano 1	40.767	-

Notas: IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia Estatística; DRC, doença renal crônica; VLPD, dieta muito restritiva em proteínas; TRS, terapia renal substitutiva.

Tabela 20. População elegível ao tratamento com CA + VLPD em cinco anos

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível	40.767	41.036	41.307	41.580	41.854

Entre a população prevalente elegível ao tratamento, o cálculo dos novos pacientes incidentes em cada ano foi realizado com base na sobrevida livre de diálise (SLD) utilizada na ACU (ver Seção 6.3.7). As taxas de SLD aplicadas a cada um dos braços estão descritas na Tabela 21.

Tabela 21. Sobrevida livre de diálise aplicada à AIO

Ano de simulação	SLD - LPD	SLD – CA associado a VLPD
1	88,1%	96,2%
2	64,5%	84,3%
3	46,0%	72,2%
4	32,9%	61,8%
5	23,5%	53,0%

Notas: AIO, análise de impacto orçamentário; SLD, sobrevida livre de diálise; CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas.

7.3.6 Taxa de difusão e número de pacientes

No cenário atual, assumiu-se que 100% da população elegível é submetida apenas a LPD. Ao considerar a SLD apresentada na Seção 7.3.5, estimou-se que, dos 40.767 pacientes prevalentes no ano 1, 88,1% (35.914) continuariam o tratamento no ano 2. Portanto, dos 41.036 pacientes do ano 2, 5.122 seriam novos pacientes ou incidentes, e assim sucessivamente (Tabela 22).

Tabela 22. Estimativa de pacientes incidentes baseado em SLD para LPD no cenário atual

Ano de simulação	Pacientes prevalentes	SLD	Fluxo de pacientes					Pacientes incidentes
			Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
1	40.767	88,1%	40.767					40.767
2	41.036	64,5%	35.914	5.122				5.122
3	41.307	46,0%	26.290	4.513	10.505			10.505
4	41.580	32,9%	18.770	3.303	9.254	10.252		10.252
5	41.854	23,5%	13.401	2.358	6.774	9.032	10.289	10.289

Notas: LPD, dieta baixa em proteínas; SLD, sobrevida livre de diálise.

No cenário projetado, foi adotada uma taxa de difusão progressiva para CA, que se estabiliza em 20,0% a partir do quarto ano – Tabela 23. As estimativas de números de pacientes que receberam LPD ou CA associado a VLPD neste cenário, considerando a estimativa epidemiológica, SLD e taxas de difusão, estão apresentadas na Tabela 24 e na Tabela 25, respectivamente.

Tabela 23. Taxa de difusão de Aminoácidos + análogos

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Taxa de difusão de CA associado a VLPD no cenário projetado	4,5%	11,0%	19,0%	20,0%	20,0%

Notas: VLPD: dieta muito restritiva em proteínas.

Tabela 24. Estimativa de pacientes incidentes baseado em SLD para LPD no cenário projetado

Ano de simulação	Pacientes prevalentes	SLD	Fluxo de pacientes					Pacientes incidentes
			Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
1	38.933	88,1%	38.933					38.933
2	36.522	64,5%	34.298	2.225				2.225
3	33.459	46,0%	25.107	1.960	6.392			6.392
4	33.264	32,9%	17.925	1.435	5.631	8.273		8.273
5	33.483	23,5%	12.798	1.024	4.122	7.288	8.251	8.251

Notas: LPD, dieta restritiva em proteínas; SLD, sobrevida livre de diálise.

Tabela 25. Estimativa de pacientes incidentes baseado em SLD para CA associado a VLPD no cenário projetado

Ano de simulação	Pacientes prevalentes	SLD	Fluxo de pacientes					Pacientes incidentes
			Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
1	1.835	96.2%	1.835					1.835
2	4.514	84.3%	1.764	2.750				2.750
3	7.848	72.2%	1.547	2.644	3.657			3.657
4	8.316	61.8%	1.325	2.319	3.517	1.156		1.156
5	8.371	53.0%	1.135	1.986	3.084	1.111	1.056	1.056

Notas: VLPD, dieta muito restritiva em proteínas; SLD, sobrevida livre de diálise.

7.3.7 Uso de recursos e custos

Os parâmetros de uso de recursos e custos utilizados nesta AIO foram os mesmos utilizados na ACU (suplementação com CA, monitoramento, TRS e outros suplementos) e estão descritos na Seção 6.3.10.

Os custos anuais da AIO correspondentes ao braço designado (LPD ou CA associado a VLPD) incidem a partir da entrada do paciente no modelo e são calculados ao longo do horizonte de cinco anos, sem aplicação de taxas de desconto. Os custos anuais foram ajustados para refletir a entrada de pacientes ao longo do período de um ano, os valores anuais foram ajustados de acordo com a entrada de pacientes em cada ciclo mensal do ACU.

7.3.8 Análise de sensibilidade determinística

Todos os inputs utilizados na ACU foram variados em uma ASD para avaliar o impacto de suas incertezas nos resultados desta AIO. A descrição detalhada está disponível na Seção 6.3.12. As variações foram realizadas individualmente em uma amplitude de $\pm 20\%$. Além disso, foram variados também os parâmetros epidemiológicos utilizados para estimar a população elegível ao tratamento:

- População brasileira com 18 anos ou mais;
- Prevalência de DRC estágios 4-5;
- Proporção de pacientes dispostos a utilizar CA devido às restrições para estabelecimento de VLPD;
- Proporção de pacientes direcionados diretamente para TRS; e
- Taxa anual de crescimento da população.

7.3.9 Análise de cenário

As mesmas análises de cenário realizadas para a ACU foram aplicadas a esta AIO, exceto os parâmetros de utilidade, por não serem aplicáveis a esta análise (ver Seção 6.3.14).

7.4 Resultados

7.4.1 Caso base

No cenário atual, o custo total em cinco anos, considerando que toda a população elegível realiza LPD, foi estimado em R\$ 2.570.612.226, sendo que aproximadamente 90% destes custos são associados à diálise. No cenário projetado, com a incorporação do CA ao SUS, o custo total em cinco anos seria de R\$ 3.240.989.337, o que configura um impacto orçamentário total de R\$ 670.377.111. Porém, é importante ressaltar que, com a disponibilização de CA, os custos de diálise são reduzidos em 10,33% (aproximadamente R\$ 239 milhões), totalizando 64% do custo total. Os resultados detalhados desta AIO estão descritos na Tabela 26.

Tabela 26. Resultados da AIO

Ano/Parâmetro	Cenário Atual (R\$)	Cenário Projetado (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)	Diferença (%)
Ano 1	65.129.735	85.768.739	20.639.004	31,69%
Aminoácidos + análogos	0	22.540.469	22.540.469	NA
Monitoramento	7.762.255	7.784.187	21.931	0,28%
Diálise	43.112.860	41.462.082	-1.650.778	-3,83%
Outras suplementações	14.254.620	13.982.001	-272.619	-1,91%
Ano 2	238.336.994	299.846.136	61.509.143	25,81%
Aminoácidos + análogos	0	72.287.516	72.287.516	NA
Monitoramento	12.724.268	12.834.347	110.079	0,87%
Diálise	202.245.856	192.158.708	-10.087.148	-4,99%
Outras suplementações	23.366.870	22.565.565	-801.305	-3,43%
Ano 3	353.763.995	462.099.406	108.335.411	30,62%
Aminoácidos + análogos	0	135.789.525	135.789.525	NA
Monitoramento	11.914.659	12.153.161	238.502	2,00%
Diálise	319.969.233	293.723.587	-26.245.646	-8,20%

Outras suplementações	21.880.103	20.433.133	-1.446.969	-6,61%
Ano 4	438.446.550	559.046.943	120.600.393	27,51%
Aminoácidos + análogos	0	169.018.921	169.018.921	NA
Monitoramento	12.064.358	12.414.983	350.625	2,91%
Diálise	404.227.182	357.160.367	-47.066.815	-11,64%
Outras suplementações	22.155.010	20.452.672	-1.702.338	-7,68%
Ano 5	501.744.006	607.243.565	105.499.559	21,03%
Aminoácidos + análogos	0	170.156.007	170.156.007	NA
Monitoramento	12.146.338	12.517.224	370.886	3,05%
Diálise	467.292.109	403.945.691	-63.346.418	-13,56%
Outras suplementações	22.305.559	20.624.644	-1.680.915	-7,54%
Acumulado em 5 anos	1.597.421.281	2.014.004.790	416.583.510	26,08%
Aminoácidos + análogos	0	569.792.438	569.792.438	NA
Monitoramento	56.611.879	57.703.901	1.092.022	1,93%
Diálise	1.436.847.240	1.288.450.436	-148.396.805	-10,33%
Outras suplementações	103.962.161	98.058.015	-5.904.146	-5,68%

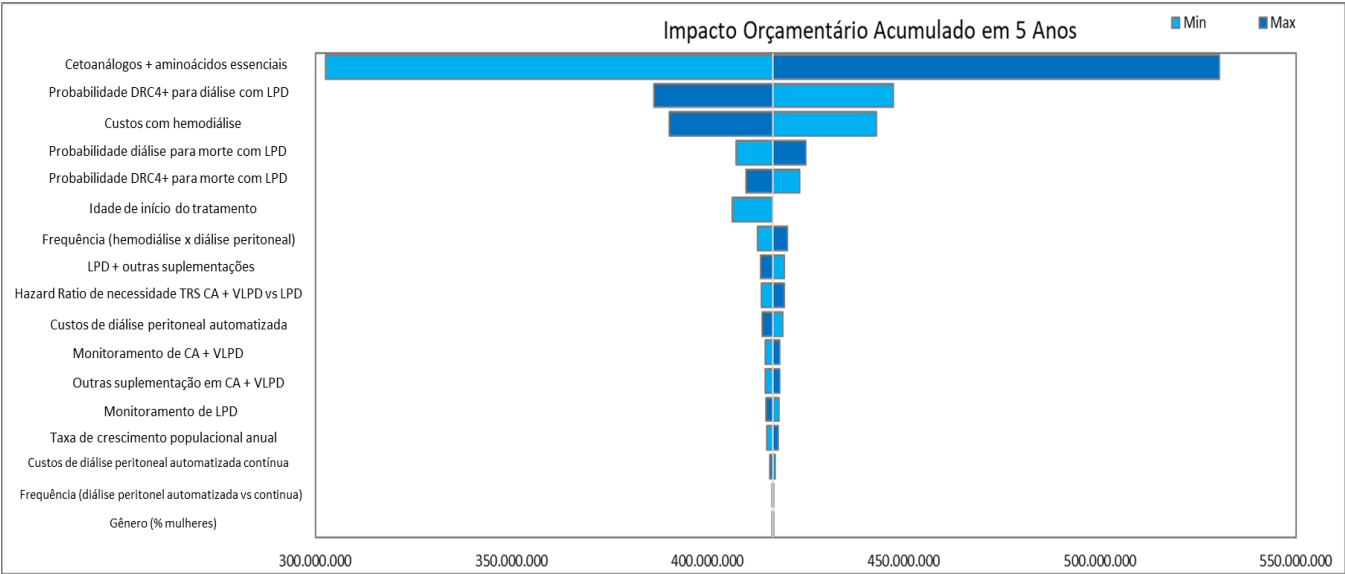
Notas: AIO, análise de impacto orçamentário.

7.4.2 Análise de sensibilidade determinística

Os resultados da ASD demonstraram que o parâmetro de maior influência foi o custo de CA, seguido dos parâmetros utilizados para estimativa da população elegível (

Figura 11). Com um desconto de 20% no valor unitário do medicamento, o impacto orçamentário diminui para R\$ 302 milhões em 5 anos.

Figura 11. Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística



Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; TRS = terapia renal substitutiva; DRC4+ = doença renal crônica estágios 4-5.

7.4.3 Análise de cenário

Os resultados das análises de cenário estão descritos na Tabela 27.

Tabela 27. Resultados das análises de cenário da AIO

Parâmetro	Cenário atual (R\$)	Cenário Projetado (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$/%)
-----------	---------------------	-------------------------	------------------------------

Caso base	R\$ 1.597.421.281	R\$ 2.014.004.790	R\$ 416.583.510/ 26,08%
Frequência de HD			
2 sessões por semana	R\$ 1.222.561.448	R\$ 1.677.860.279	R\$ 455.298.830/ 37,24%
3 sessões por semana	R\$ 1.674.199.801	R\$ 2.082.853.666	R\$ 408.653.866/ 24,41%
Custo de HD por sessão	R\$ 2.130.776.741	R\$ 2.492.275.588	R\$ 361.498.847/ 16,97%
Taxa de mortalidade de Batista et al., 2005 (71)	R\$ 1.509.856.972	R\$ 1.933.800.787	R\$ 423.943.815/ 28,08%

Notas: AIO, análise de impacto orçamentário; HD: hemodiálise.

7.5 Discussão

Esta AIO estimou que o impacto orçamentário da incorporação de CA para o tratamento de pacientes com DRC estágios 4-5 pré-dialítico seria de aproximadamente R\$ 416 milhões em cinco anos. Apesar do incremento dos custos totais, CA em associação a VLPD apresenta uma eficácia superior a LPD em postergar a progressão da DRC e a necessidade de TRS (ver seção **Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Assim, a incorporação desta tecnologia ao SUS permite uma alocação efetiva dos recursos em saúde, promovendo, além de um significativo benefício clínico, a redução dos custos associados à diálise em cerca de R\$ 148 milhões.

Considerando que a estrutura adotada nesta AIO é igual a adotada na ACU, infere-se que as limitações, em sua boa parte, são similares (ver Seção 6.5). No entanto, há ainda algumas incertezas relacionadas ao cálculo da população elegível. A estimativa de que somente 14% dos pacientes estariam dispostos a utilizar CA devido às restrições de dieta é proveniente do estudo clínico de Carneata et al. (51), o que pode não refletir a potencial adesão da população brasileira ao tratamento. Além disso, a estimativa de que cerca de 50% dos pacientes vão diretamente para diálise por indicação médica é baseada na opinião de especialista em DRC e também pode não refletir idealmente a prática clínica no SUS. Estes parâmetros são explorados na análise de sensibilidade.

Por ser uma terapia oral, em comprimidos, e que pode ser armazenada em temperatura ambiente, a implementação desta estratégia terapêutica é simplificada. Pacientes não precisam estar em hospitais ou centros de infusão para fazer a administração do medicamento, podendo ser realizada em domicílio. A distribuição e armazenamento de CA não requerem cuidados específicos, o que gera uma simplificação logística e operacional.

Sendo assim, a incorporação de CA ao SUS trará benefícios importantes ao sistema público de saúde do Brasil, reduzindo as necessidades de uso de serviços críticos, como os de diálise, e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com DRC.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC está associada a uma alta carga aos pacientes, com relevante contribuição na morbidade e mortalidade (10). Há forte associação da DRC com um risco elevado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras complicações importantes como anemia, hipertensão, deficiência de vitamina D, acidose, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia e hiperparatireoidismo (11)(1).

A única estratégia dietética disponível para evitar a progressão da doença, atualmente, é a adoção de dietas restritivas de proteínas. No entanto, eventualmente, muitos pacientes com DRC progridem e atingem um estágio denominado de doença renal em estágio final ou terminal, onde provavelmente será necessário o uso da TRS (5,33,34), com grave impacto na qualidade de vida. Assim, há uma evidente necessidade de alternativas terapêuticas específicas para esta população, que auxiliem no retardo da perda de função renal e da iniciação de TRS.

Neste cenário, CA é indicado para prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na DRC (39). Os resultados da RS incluíram ECRs e estudos de mundo real (observacionais) que demonstraram que o uso de CA associado a VLPD em pacientes com DRC em estágio pré-diálise pode contribuir para a retardar a progressão da DRC e melhora metabólica destes pacientes. Consequentemente, há impacto direto no retardamento da iniciação de TRS. Os estudos ainda mostraram que CA é uma terapia segura e bem tolerada (ver seção 5.2).

Os resultados da ACU mostram que CA + VLPD proporciona uma diminuição no tempo em TRS e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. A RCUI de R\$90.282,34/AVAQ mostra que CA é uma tecnologia potencialmente custo-efetiva. A AIO demonstrou que a incorporação de CA estaria associado a um impacto orçamentário de R\$ 416 milhões em cinco anos. Apesar do incremento dos custos totais, promove, além de um significativo benefício clínico, a redução dos custos associados à diálise em cerca de R\$ 239 milhões.

Sendo assim, CA é importante para os pacientes e o sistema de saúde, proporcionando melhor qualidade de vida aos indivíduos com DRC e permite uma alocação efetiva dos recursos em saúde, reduzindo o uso de serviços de diálise. Portanto, entende-se que a recomendação é favorável à incorporação de CA no SUS.

9 REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama.* 2019/10/02. 2019;322(13):1294–304.
3. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(4):368–71.
4. Nitta K, Okada K, Yanai M, Takahashi S. Aging and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2014/03/20. 2013;38(1):109–20.
5. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G, Verbeke F, Castillo-Rodriguez E, Ortiz A. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel).* 2018;10(6).
6. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017/11/24. 2017;3:17088.
7. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med.* 2021/03/13. 2021;8:645187.
8. Rao SR, Vallath N, Siddini V, Jamale T, Bajpai D, Sancheti NN, et al. Symptom Management among Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian J Palliat Care.* 2021/07/01. 2021;27(Suppl 1):S14-s29.
9. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med.* 2012/02/09. 2012;15(2):228–35.
10. COLLABORATION GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020/02/18. 2020;395(10225):709–33.
11. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020/02/18. 2020;395(10225):662–4.
12. Malta DC, Machado Í E, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WDS, et al. Evaluation of renal function in the Brazilian adult population, according to laboratory criteria from the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190010.supl.2.
13. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Heal.* 2015/10/30. 2016;70(4):380–9.
14. BMJ Best Practice. Chronic kidney disease.
15. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician.* 2004 Sep;70(5):869–76.
16. Murtagh FE, Burns A, Moranne O, Morton RL, Naicker S. Supportive Care: Comprehensive Conservative Care in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016/08/12. 2016;11(10):1909–14.

17. Fathima N, Kashif T, Janapala RN, Jayaraj JS, Qaseem A. Single-best Choice Between Intermittent Versus Continuous Renal Replacement Therapy: A Review. *Cureus*. 2019/11/07. 2019;11(9):e5558.
18. Wang Y, Gallagher M, Li Q, Lo S, Cass A, Finfer S, et al. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl*. 2017/12/01. 2018;33(6):1017–24.
19. Valdenebro M, Martín-Rodríguez L, Tarragón B, Sánchez-Briales P, Portolés J. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: 2020 nephrologist's perspective. *Nefrol (Engl Ed)*. 2020/12/30. 2021;41(2):102–14.
20. BRASPEN (SBNPE) - Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral). Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Renal. 2021 [internet]. Disponível em: <[https://f9fcfebf-80c1-4. BRASPEN J. 36\(2º Supl 2\):2–22](https://f9fcfebf-80c1-4. BRASPEN J. 36(2º Supl 2):2–22)>.
21. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020/08/25. 2020;76(3 Suppl 1):S1-s107.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. 2014.
23. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017/04/15. 2017;28(7):2167–79.
24. Secora A, Alexander GC, Ballew SH, Coresh J, Grams ME. Kidney Function, Polypharmacy, and Potentially Inappropriate Medication Use in a Community-Based Cohort of Older Adults. *Drugs Aging*. 2018/07/25. 2018;35(8):735–50.
25. Schmidt IM, Hübner S, Nadal J, Titze S, Schmid M, Barthlein B, et al. Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):663–72.
26. Brown SA, Tyrer FC, Clarke AL, Lloyd-Davies LH, Stein AG, Tarrant C, et al. Symptom burden in patients with chronic kidney disease not requiring renal replacement therapy. *Clin Kidney J*. 2017/12/12. 2017;10(6):788–96.
27. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2019/12/19. 2020;49(1–2):202–11.
28. Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, Milewska M, Staniszevska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence*. 2018/05/04. 2018;12:577–83.
29. Silva Junior GBD, Oliveira JGR, Oliveira MRB, Vieira L, Dias ER. Global costs attributed to chronic kidney disease: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2018/12/21. 2018;64(12):1108–16.
30. Small C, Kramer HJ, Griffin KA, Vellanki K, Leehey DJ, Bansal VK, et al. Non-dialysis dependent chronic kidney disease is associated with high total and out-of-pocket healthcare expenditures. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):3.
31. Turchetti G, Bellelli S, Amato M, Bianchi S, Conti P, Cupisti A, et al. The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Heal Econ*. 2016/10/05. 2017;18(7):847–58.

32. Moraes Júnior CS, Fernandes N, Colugnati FAB. Multidisciplinary treatment for patients with chronic kidney disease in pre-dialysis minimizes costs: a four-year retrospective cohort analysis. *J Bras Nefrol.* 2021;
33. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D'Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical Nutritional Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: The Low Protein Diet as a Medication. *J Clin Med.* 2020;9(11).
34. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. 2019;11(9).
35. de Vries EF, Rabelink TJ, van den Hout WB. Modelling the Cost-Effectiveness of Delaying End-Stage Renal Disease. *Nephron.* 2016/06/09. 2016;133(2):89–97.
36. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, Cremonini V, Rubbi I. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2017/10/20. 2017;42(4):717–27.
37. Garneata L, Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2020/05/15. 2013;23(3):210–3.
38. Piccoli GB, Nazha M, Capizzi I, Vigotti FN, Mongilardi E, Bilocati M, et al. Patient Survival and Costs on Moderately Restricted Low-Protein Diets in Advanced CKD: Equivalent Survival at Lower Costs? *Nutrients.* 2016/11/30. 2016;8(12).
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). AMINOÁCIDOS + ANÁLOGOS (bula). Disponível em:<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000129929475/?nomeProduto=Aminoácidos+análogos>>.
40. ANVISA. Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos. Outubro, 2021.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
42. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Vol. 10, The Cochrane database of systematic reviews. England; 2019. p. ED000142.
43. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210.
44. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:1–8.
45. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. 2014 Jan;
46. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep;358:j4008.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada decisão.

48. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
49. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. 2019;11(5).
50. Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbass FB, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr*. 2004/09/09. 2005;59(1):129–36.
51. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *Nutrients*. 2019/09/06. 2016;27(7):2164–76.
52. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2004/04/03. 2004;14(2):89–96.
53. Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced Chronic Kidney Disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial. 2021/05/15. 2021;
54. Satirapoj B, Vongwattana P, Supasynhd O. Very low protein diet plus ketoacid analogs of essential amino acids supplement to retard chronic kidney disease progression. *Kidney Res Clin Pr*. 2018;37(4):384–92.
55. David C, Peride I. Very low protein diets supplemented with keto-analogues in ESRD predialysis patients and its effect on vascular stiffness and AVF Maturation. 2016;17(1):131.
56. Klahr, S.; Levey, A.S.; Beck, G.J.; Caggiula, A.W.; Hunsicker, L.; Kusek, J.W.; Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:877–84.
57. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997;52(3):778–91.
58. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a Very Low-Protein Diet on Outcomes: Long-term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009;53(2):208–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.08.009>
59. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.
60. McMaster University. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. 2020.
61. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, de Précigout V, Combe C, Fouque D, et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr*. 2009/08/07. 2009;90(4):969–74.
62. Aparicio M, Chauveau P, Précigout V, Bouchet JL, Lasseur C, Combe C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol*. 2000/04/07. 2000;11(4):708–16.
63. Chauveau P, Vendrely B, El Haggan W, Barthe N, Rigalleau V, Combe C, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr*. 2003/10/21. 2003;13(4):282–7.

64. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, Viola BF, Pezzotta M, De Nicola L, et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transpl.* 2014/08/02. 2015;30(1):71–7.
65. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1671–80.
66. Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, Chou JA, St-Jules DE, Aoun A, et al. North American experience with Low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016 Jul 19;17(1):90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27435088>
67. Garneata L, Mocanu CA, Mocanu AE, Simionescu TP, Firta AM, Jafal M, et al. FO012VEGETARIAN SEVERE HYPOPROTEIC DIET SUPPLEMENTED WITH KETO-ANALOGUES FOR PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: THE INFLUENCE ON LONG TERM PROGNOSIS. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jun;34(Supplement_1).
68. Ministério da Saúde, editor. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Brasília; 2014. 134 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
69. Bastos RMR, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MTB. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55:40–4.
70. Peres LAB, Biela R, Herrmann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MTA, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná: uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):51–6.
71. Pena Batista PB, Lopes AA, Costa FA. Association Between Attributed Cause of End-Stage Renal Disease and Risk of Death in Brazilian Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Ren Fail.* 2005 Jan;27(6):651–6.
72. Piccolli AP, Nascimento MM do, Riella MC. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). *J Bras Nefrol 'orgao Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2017;39(4):384–90.
73. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder C-G, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014 Feb;4(2):e004251–e004251.
74. KNOEMA. World Population Prospects 2019.
75. SIGTAP/DATASUS. Tabela Unificada.
76. DataSUS. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA).
77. de Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB. A cost evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease in Sao Paulo, Brazil. *Perit Dial Int.* 2012/12/03. 2013;33(3):304–15.
78. Bicudo D, Batista R, Furtado GH, Sola A, Medeiros EAS de. Risk factors for catheter-related bloodstream infection: a prospective multicenter study in Brazilian intensive care units. *Brazilian J Infect Dis.* 2011;15(4):328–31.
79. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. Available from: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

80. Alvares J, Almeida AM, Szuster DAC, Gomes IC, Andrade EIG, Acurcio F de A, et al. [Factors associated with quality of life in patients in renal replacement therapy in Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2013 Jul;18(7):1903–10.
81. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*. 2012/09/11. 2012;9(9):e1001307–e1001307.
82. Chauhan R, Mendonca S. Adequacy of twice weekly hemodialysis in end stage renal disease patients at a tertiary care dialysis centre. *Indian J Nephrol*. 2015;25(6):329–33.
83. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde . Vol. 25, *Epidemiologia e Serviços de Saúde* . scielo ; 2016. p. 205–7.
84. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Painel de Indicadores.
85. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2014. 74 p. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
86. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira por Idade e Sexo: 2010-2060.

APÊNDICES

Apêndice I: Estudos excluídos e lidos na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V	Tipo	Tema	Alternativas	Desfechos	Outros
Alvestrand, A.	1980	Clinical experience with amino acid and keto acid diets	Am J Clin Nutr	33	X				
Ashikova, K	2005	Aminoácidos + análogos treatment in patients with II-III degree chronic renal failure (predialysis stage) and in patients on peritoneal dialysis	Nephrology, Dialysis and Transplantation	11	X				
Barsotti, G, Guiducci, A, Ciardella, F and Giovannetti, S	1981	Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure	Nephron	27			X		
Bellizzi, V, Chiodini, P, Cupisti, A, Viola, B F, Pezzotta, M, De Nicola, L, Minutolo, R, Barsotti, G, Piccoli, G B and Di Iorio, B	2015	Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study	Nephrol Dial Transplant	30		X			
Bellizzi, V, Di Iorio, B R, De Nicola, L, Minutolo, R, Zamboli, P, Trucillo, P, Catapano, F, Cristofano, C, Scalfi, L and Conte, G	2007	Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease	Kidney Int	71			X		
Bernard, S, Fouque, D, Laville, M and Zech, P	1996	Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure	Miner Electrolyte Metab	22			X		
Bernhard, J, Beaufrère, B, Laville, M and Fouque, D	2001	Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients	J Am Soc Nephrol	12			X		
Brunori, G, Viola, B F, Parrinello, G, De Biase, V, Como, G, Franco, V, Garibotto, G, Zubani, R and Cancarini, G C	2007	Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study	Am J Kidney Dis	49			X		
Chang, S W, Fan, P C, Hsiao, C C, Chen, C Y, Hsu, H H, Tian, Y C, Chang, C H, Teplan, V, Schück, O, Votruba, M, Poledne, R, Kazdová, L, Skibová, J and Malý, J	2001	Metabolic effects of keto acid--amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin--a randomized controlled trial	Nutrients	113					X
Chauveau, P, Lebikiri, B, Ployard, F, Ciancioni, C, Man, N K and Jungers, P	1986	[Effect of keto analogs of essential amino acids on the progress of advanced chronic renal insufficiency: controlled prospective study]	Nephrologie	7					X
Chen, H Y, Sun, C Y, Lee, C C, Wu, I W, Chen, Y C, Lin, Y H, Fang, W C and Pan, H C	2021	Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study	Clin Nutr	40			X		
Chen, W, Guo, Z Y, Wu, H, Sun, L J, Cai, L L and Xu, H Y	2008	[Effects of low-protein diet plus alpha-keto acid on micro-inflammation and the relationship between micro-inflammation and nutritional status in patients performing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled trial]	Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao	6					X
Chewcharat, A, Takkavatakarn, K, Wongrattanaorn, S, Panrong,	2020	The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	J Ren Nutr	30		X			

Kampf, D, Fischer, H C and Kessel, M	1980	Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure	Am J Clin Nutr	33	X		X
Khan, I A, Nasiruddin, M, Haque, S F and Khan, R A	2014	A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of α -Keto amino acids in stage 3 and 4 of chronic kidney disease	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research	7		X	
Klahr, S	1996	Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease	Kidney Int	49		X	
Klahr, S, Breyer, J A, Beck, G J, Dennis, V W, Hartman, J A, Roth, D, Steinman, T I, Wang, S R and Yamamoto, M E	1995	Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group	J Am Soc Nephrol	5		X	
Klahr, S, Levey, A S, Beck, G J, Caggiula, A W, Hunsicker, L, Kusek, J W and Striker, G	1994	The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group	Can J Kidney Health Dis	330		X	
Kopple, J D, Levey, A S, Greene, T, Chumlea, W C, Gassman, J J, Hollinger, D L, Maroni, B J, Merrill, D, Scherch, L K, Schulman, G and et al.	1997	Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study	Kidney Int	52		X	
Levey, A S, Adler, S, Caggiula, A W, England, B K, Greene, T, Hunsicker, L G, Kusek, J W, Rogers, N L and Teschan, P E	1996	Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study	Am J Kidney Dis	27		X	
Li, H, Long, Q, Shao, C, Fan, H, Yuan, L, Huang, B, Gu, Y, Lin, S, Hao, C and Chen, J	2011	Effect of short-term low-protein diet supplemented with keto acids on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients	Blood Purif	31	X		
Menon, V, Kopple, J D, Wang, X, Beck, G J, Collins, A J, Kusek, J W, Greene, T, Levey, A S and Sarnak, M J	2009	Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study	Am J Kidney Dis	53		X	
Milovanov Iu, S, Lysenko, L V, Milovanova, Llu and Dobrosmyslov, I A	2009	[The role of balanced low-protein diet in inhibition of predialysis chronic kidney disease progression in patients with systemic diseases]	Ter Arkh	81		X	X
Milovanova, L Y, Kozlovskaya, L V, Androsova, T V, Lebedeva, M V, Taranova, M V, Milovanova, S Y, Kondratyeva, T B, Zubacheva, D O, Tchebotareva, N V, Kozlov, V V, Kuchieva, A M, Li, O A and Reshetnikov, V A	2019	Low protein diet with essential amino acids ketoanalogues combination can affect serum FGF-23 and Klotho levels in chronic kidney disease 3b-4 stages patients: Randomized pilot study	Ter Arkh	91			X
Milovanova, S Y, Milovanov, Y S, Taranova, M V and Dobrosmyslov, I A	2017	[Effects of keto/amino acids and a low-protein diet on the nutritional status of patients with Stages 3B-4 chronic kidney disease]	Ter Arkh	89			X
Molnár, M, Szekeresné Izsák, M, Nagy, J and Figler, M	2009	[The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure]	Orv Hetil	150	X		
Pancho, G A O, Paningbatan, J C and Shiu, L A B	2013	A meta-analysis on keto analogues and low protein diet in the retardation of progression of kidney failure in chronic kidney disease	Phillippine Journal of Internal Medicine	51			X
Piccoli, G B, Ferraresi, M, Deagostini, M C, Vigotti, F N, Consiglio, V, Scognamiglio, S,	2013	Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many?	Nephrol Dial Transplant	28	X		

Moro, I, Clari, R, Fassio, F, Biolcati, M and Porgiglia, F									
Shved, N V and Baykov, V V	2019	Pathological changes of myocardium in the model of chronic renal insufficiency at application of low-protein diet	Genes and Cells	14	X				
Sigitova, O N, Arkhipov, E V and Kim, T Y	2015	[Analysis of the Effectiveness of Renoprotection of Low-Protein Diet and Ketoanalogues of Amino Acids In Patients With Chronic Kidney Disease]	Kardiologija	55					X
Subhramanyam, S V, Lakshmi, V and Nayak, K S	2014	Treatment of chronic kidney disease patients with ketoanalogue-supplemented low-protein diet and ketoanalogue-supplemented very-low-protein diet	Hong Kong Journal of Nephrology	16					X
Teodoru, I, Rusu, E and Radulian, G	2018	A 4 years study in diabetic chronic kidney disease patients on ketoaminoacids treatment in Bucharest. Results after 1-year follow-up	Farmacia	66	X			X	
Teplan, V, Schück, O, Grafnetter, D and Lamacová, V	1986	[Effect of low-protein diet including keto analogs of essential amino acids on lipid metabolism in patients with chronic renal insufficiency]	Cas Lek Cesk	125	X				
Teplan, V, Schück, O, Hanzal, V, Hajný, J, Horácková, M, Ryba, M, Stanek, I, Sarel, S, Bret, M, Stollová, M and Sasaková, D	2006	[Obesity and progression of chronic renal insufficiency: a Czech long term prospective double-blind randomised multicentre study]	Vnitr Lek	52	X				
Teplan, V, Schück, O, Knotek, A, Hajný, J, Horácková, M, Poledne, R and Skibová, J	2001	Long-term effects of low-protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin on lipid metabolism and progression of renal failure: Czech multicentre study	Klinicka Biochemie a Metabolismus	9			X		
Teplan, V, Schück, O, Knotek, A, Hajný, J, Horácková, M, Skibová, J and Malý, J	2001	Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study	Ann Transplant	6					X
Teplan, V, Schück, O, Marečková, O, Knotek, A, Hajný, J, Horácková, M and Skibová, J	2002	Effect of ketoanalogs of essential amino acids on proteinuria and aminoaciduria in patients with chronic renal insufficiency	Klinicka Biochemie a Metabolismus	10	X				
Teplan, V, Schück, O, Mengerová, O and Růžicková, J	1994	[Individualized supplemented low-protein diet in patients with chronic kidney failure]	Vnitr Lek	40			X		
Teplan, V, Schück, O, Votruba, M, Poledne, R, Kazdová, L and Skibová, J	2001	Accentuated metabolic effect of keto amino acids and recombinant human erythropoietin in patients with chronic renal insufficiency treated by a low-protein diet	Klinicka Biochemie a Metabolismus	9					X
Teplan, V, Schück, O, Votruba, M, Poledne, R, Kazdová, L, Skibová, J and Malý, J	2001	Metabolic effects of keto acid--amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin--a randomized controlled trial	Wien Klin Wochenschr	113					X
Teschan, P E, Beck, G J, Dwyer, J T, Greene, T, Klahr, S, Levy, A S, Mitch, W E, Snetelaar, L G, Steinman, T I and Walser, M	1998	Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study	Clin Nephrol	50				X	
Tzekov, V D, Tilkian, E E, Pande, S M, Nikolov, D G, Kumchev, E P, Manev, E I and Dimitrakov, D J	2000	Low protein diet and Aminoácidos + análogos in predialysis patients with renal failure	NMR Biomed	42	X				
Walser, M, Hill, S B, Ward, L and Magder, L	1993	A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus amino acids	Kidney Int	43				X	
Wardak, J, Glabka, D, Narojek, L and Rojek-Trebicka, J	2007	Analysis of the intake of protein and energy by predialysis patients with chronic renal failure receiving essential amino acid ketoanalogues	Rocz Panstw Zakl Hig	58	X				
Yen, C L, Tu, K H and Lin, M S	2018	Does a Supplemental Low-Protein Diet Decrease Mortality and Adverse Events After Commencing Dialysis? A Nationwide Cohort Study	Nutrition	10					

				i e n t s			
Zakar, G	2001	The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: the Hungarian Aminoácidos + análogos Cohort Study	Wien Klin Wochenschr	113			X
Milovanova L, Fomin V, Moiseev S, Taranova M, Milovanov Y, Lysenko Kozlovskaya L	2018	Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b-4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study	J Int Med Res	22		X	
Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C	2007	Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease	J Ren Nutr	17		X	
Zhang J, Xie H, Fang M, Wang K, Chen J, Sun W	2016	Keto-supplemented Low Protein Diet: A Valid Therapeutic Approach for Patients with Steroid-resistant Proteinuria during Early-stage Chronic Kidney Disease	J Nutr Heal Aging	20		X	
Teplan V, Schück O, Racek J, Mareckova O, Stollova M, Hanzal V	2008	Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial	Wien Klin Wochenschr	120		X	
Teplan V, Schück O, Knotek A, Hajný J, Horácková M, Kvapil M	2003	Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study	Am J Kidney Dis	43		X	
Frohling PT, Schmicker R, Vetter K, Kaschube I, Gotz KH, Jacopian M	1980	Conservative treatment with ketoacid and amino acid supplemented low-protein diets in chronic renal failure	Am J Clin Nutr	33		X	
Schmicker R, Froehling PT, Goetz KH, Kaschube I, Rakette I, Vetter K	1986	Influence of low protein diet supplemented with amino acids and keto acids on the progression of chronic renal failure	Contrib Nephrol	53		X	
Wang YC, Juan SH	2020	Long-Term Effects of Ketoanalogues on Mortality and Renal Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease Patients Receiving a Low-Protein Diet	Nutrients	12		X	
Yen CL, Fan PC, Lee CC, Kuo G, Tu KH, Chen JJ	2020	Advanced Chronic Kidney Disease with Low and Very Low GFR: Can a Low-Protein Diet Supplemented with Ketoanalogues Delay Dialysis?	Nutrients	13		X	

Apêndice II: Detalhamento sobre uso de recursos e custos adotados nas análises econômicas

Tabela 28. Lista de compras públicas de cálcio 500mg em 2021 (até maio)

Número do Item	Modalidade	Código do CATMAT	Item	Unidade de Fornecimento	Quantidade Ofertada	Valor Unitário	Fornecedor	Órgão	UASG - Unidade Gestora	Data da Compra
00018	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	COMPRIMIDO	4.000	0,05	CENTERMEDI-COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA	EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES	155124 - HOSPITAL UNIV. M ^a APARECIDA PEDROSSIAN	09/03/2021
00069	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMIDO	20.000	0,055	TOP NORTE COMERCIO DE MATERIAL MEDICO HOSPITALAR EIRELI	ESTADO DE SAO PAULO	986559 - PREFEITURA MUNICIPAL DE ITAPUÍ	04/01/2021
00074	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	COMPRIMIDO	800.000	0,058	TOP NORTE COMERCIO DE MATERIAL MEDICO HOSPITALAR EIRELI	ESTADO DE SANTA CATARINA	988039 - PREFEITURA MUN.DE BALNEARIO DE CAMBORIU	19/01/2021
00053	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMIDO	5.000	0,058	TOP NORTE COMERCIO DE MATERIAL MEDICO HOSPITALAR EIRELI	ESTADO DO PARANA	987985 - PREFEITO@CAFELANDIA.PR.GOV.BR	01/03/2021
00031	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	COMPRIMIDO	60.000	0,062	INOVAMED HOSPITALAR LTDA	ESTADO DO PARANA	987427 - PREF.MUN. DE ARAPONGAS/PR	26/01/2021
00004	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMIDO	583.994	0,069	DL DISTRIBUIDOR A DE MEDICAMENTOS EIRELI	DISTRITO FEDERAL	926119 - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE - GDF	29/01/2021
00042	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMIDO	8.900	0,07	ANJOMEDI DISTRIBUIDOR A DE MEDICAMENTOS LTDA	MINISTERIO DA SAUDE	257035 - DIST. SANT. ESP. INDIGENA	01/03/2021

00019	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	COMPRIMID O	156.000	0,08	FABMED DISTRIBUIDOR A HOSPITALAR LTDA	UNIVERSIDAD E FEDERAL DA BAHIA	150247 - COMPLEXO HOSPITALAR E DE SAUDE DA UFBA	20/01/2021
00012	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	COMPRIMID O	350.000	0,08	MEDICAL CENTER DISTRIBUIDOR A DE MEDICAMENTOS LTDA	ESTADO DE PERNAMBUCO	926288 - SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE DE PETROLINA	11/03/2021
00055	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	COMPRIMID O	84.200	0,08	ZUCK PAPEIS LTDA	ESTADO DE SERGIPE	928037 - CONSORCIO INTERM. DO VALE DO SAO FRANCISCO	20/01/2021
00075	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMID O	60.500	0,093	GEORGINI PRODUTOS HOSPITALARES EIRELI	ESTADO DE SANTA CATARINA	988039 - PREFEITURA MUN.DE BALNEARIO DE CAMBORIU	19/01/2021
00041	Pregão	341978	CARBONATO DE CÁLCIO, CONCENTRAÇÃO:500 MG, FORMA FARMACÉUTICA:NA FORMA ORAL SÓLIDA, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:FORMULAÇÃO ESPECIALMENTE MANIPULADA	CÁPSULA	3.400	0,12	STOCK MED PRODUTOS MEDICO-HOSPITALARES LTDA.	EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES	155009 - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA	22/01/2021
00076	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMID O	300	0,16	MEDISIL COMERCIAL FARMACEUTICA , HOSPITALAR, DE HIGIENE E TRANSPORTES LTDA	COMANDO DA MARINHA	782700 - HOSPITAL NAVAL_DE SALVADOR	08/02/2021
00026	Pregão	268225	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500 MG	CÁPSULA	540	0,35	ELIAH FARMACIA DE MANIPULACAO LTDA	EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES	155021 - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE MINAS GERAIS	02/03/2021
00017	Pregão	270895	CARBONATO DE CÁLCIO, DOSAGEM:500MG DE CÁLCIO	COMPRIMID O	50.000	0,56	COMERCIAL RIO ANIL EIRELI	ESTADO DO MARANHAO	980921 - PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO LUÍS/MA	01/03/2021

Tabela 29. Lista de compras públicas de bicarbonato de sódio 500mg em 2021 (até maio)

Identificação da Compra	Número do Item	Modalidade	Código do CATMAT	Item	Unidade de Fornecimento	Quantidade Ofertada	Valor Unitário	Fornecedor	Órgão	UASG - Unidade Gestora	Data da Compra
00005/2021	00005	Pregão	465021	BICARBONATO DE SÓDIO, CONCENTRAÇÃO:500 MG, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:ESPECIALMENTE MANIPULADO	CÁPSULA	1.500	0,4	FARMACIA DE MANIPULACAO IDEAL FORMULAS LTDA	EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES	155124 - HOSPITAL UNIV. M ^a APARECIDA PEDROSSIAN	18/02/2021

Tabela 30. Lista de compras públicas de vitamina D 1000 UI em 2021 (até maio)

Identificação da Compra	Número do Item	Modalidade	Código do CATMAT	Item	Unidade de Fornecimento	Quantidade Ofertada	Valor Unitário	Fornecedor	Órgão	UASG - Unidade Gestora	Data da Compra
00094/2020	00012	Pregão	434125	COLECALCIFEROL, CONCENTRAÇÃO:1000 UI	COMPRIMIDO	1.500.000	0,13	INNOVAPHARMA LABORATORIO E MANIPULACAO LTDA	ESTADO DE RORAIMA	980301 - PREFEITURA MUNICIPAL DE BOA VISTA/RR	25/03/2021
00016/2020	00126	Pregão	434125	COLECALCIFEROL, CONCENTRAÇÃO:1000 UI	COMPRIMIDO	800	0,46	LARA QUEIROZ SANTOS & CIA LTDA	COMANDO DA MARINHA	782700 - HOSPITAL NAVAL DE SALVADOR	08/02/2021

Apêndice III: Descrição da metodologia de Carneata et al (2016) (51)

Garneata et al. publicaram em 2016 os resultados de um estudo clínico randomizado, prospectivo, aberto e controlado com duração total de 18 anos. O estudo foi conduzido num único centro. Os pacientes elegíveis que consentiram com os termos foram recrutados. Os que atenderam aos critérios de elegibilidade foram subidos a uma fase inicial de 3 meses em que foram prescritos LPD convencional.

Ao final desta fase inicial, os pacientes que ainda atendiam aos critérios de inclusão foram randomizados na proporção 1:1 para receberem Aminoácidos + análogos ou continuarem com a LDP convencional por 15 meses (fase intervencional). Os parâmetros foram avaliados na linha de base, durante a fase intervencional e ao final do estudo. Para evitar os efeitos da redução da ingestão de proteínas na TFG e creatinina sérica, o que poderia enviesar a TFG estimada, a análise da TFG estimada foi realizada três meses após a randomização até o final do estudo.

Foram incluídos pacientes adultos com DRC estágio 4-5 (TFG estimada foi calculada utilizando a equação de quatro variáveis MDRD $< 30\text{ml/min por ano}$). Os pacientes apresentavam função renal estável por pelo menos 12 semanas antes do recrutamento. Somente pacientes com alto potencial declarado de adesão à LPD e que concordaram em seguir o cronograma de monitoramento foram considerados. Antes do recrutamento, os pacientes foram informados de que seria necessário seguir um VLPD vegetariano e receber um suplemento nutricional. Apenas aqueles que concordaram em seguir tal dieta e tomar o número de comprimidos de acordo com seu peso corporal seco foram incluídos na fase inicial.

Foram excluídos pacientes com PA mal controlada ($\geq 145/85\text{ mmHg}$), comorbidades relevantes (DM, insuficiência cardíaca, doença hepática ativa, doenças digestivas com má absorção ou inflamação/terapia anti-inflamatória), complicações urêmicas (pericardite ou polineuropatia) ou incapacidade alimentar (anorexia ou náusea).

A LPD convencional continha uma ingestão proteica diária de $0,6\text{ g/kg}$ de massa corporal seca e uma ingestão diária total calórica de 30 kcal/kg de massa corporal seca. A adesão foi apreciada caso ambas ingestões de proteínas e calorias estivessem dentro do intervalo de $\pm 10\%$ dos valores recomendados. Após a adesão ser estabelecida e outros critérios de elegibilidade serem atendidos, os pacientes foram randomizados.

Em todos os pacientes recrutados, a pressão arterial e o colesterol foram controlados com medicamentos anti-hipertensivos e estatinas ou fibratos. Terapias férricas e agentes estimulantes eritropoiéticos foram continuados. Anormalidades metabólicas e acidose foram monitoradas e corrigidas com cálcio, ligantes de fosfato, vitamina D e bicarbonato de sódio. Além disso, receberam suplementação de vitaminas solúveis quando necessário.

O desfecho primário composto de eficácia foi a necessidade de iniciação de TRS ou redução > 50% na TFG estimada inicial. A necessidade de iniciação de TRS, o declínio na TFG e a correção de complicações metabólicas da DRC foram pré-definidos como desfechos secundários de eficácia. Parâmetros de *status* nutricional foram estabelecidos como variáveis de segurança. A adesão a dieta prescrita, a ocorrência de quaisquer eventos adversos e o número de pacientes descontinuando o estudo foram adotados como variáveis de segurança.

Os pacientes do grupo de cetoadálogos receberam VLPD vegetariana com ingestão proteica diária de 0,3 g/kg de massa corporal seca suplementada com Aminoácidos + análogos na dose de 0,125 g/kg de massa corporal seca por dia. Pacientes em ambos os braços de tratamentos receberam aconselhamento nutricional e monitoramento intensivos mensais durante a fase inicial, intensificados em seguida para uma frequência semanal no primeiro mês, mensal até o terceiro mês e a cada três meses do terceiro mês em diante.

KETOSTERIL

**Fresenius Kabi Brasil Ltda
comprimidos revestidos**

KETOSTERIL®
aminoácidos + análogos

Forma farmacêutica e apresentações:

Comprimido revestido.

Caixa com 20 ou 100 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

racealfa-xobetametilpentanoato de cálcio (α -ceto-análogo da isoleucina).....	67 mg
racealfa-xogamametilpentanoato de cálcio (α -ceto-análogo da leucina).....	101 mg
alfa-xofenilpropionato de cálcio (α -ceto-análogo da fenilalanina).....	68 mg
racealfa-xobetametilbutanoato de cálcio (α -ceto-análogo da valina).....	86 mg
racealfa-hidroxigamametilbutanoato de cálcio (α -hidróxi-análogo da metionina).....	59 mg
monoacetato de lisina (lisina 75 mg).....	105 mg
treonina.....	53 mg
triptofano.....	23 mg
histidina.....	38 mg
tirosina.....	30 mg
Excipientes q.s.p.....	1 comprimido
(amido, crospovidona, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, amarelo de quinolina E – 104, poli-(butimetacrilato [2- dimetil- aminoetil]- metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1, triacetina, dióxido de titânio, povidona).	

Teor de nitrogênio/comprimido revestido.....36 mg

Cálcio/comprimido revestido.....1,25 mmol = 50 mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ketosteril® é usado na prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Normalmente, isto se aplica a pacientes que apresentem taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos últimos anos, uma grande quantidade de dados experimentais sugeriu que a restrição proteica, na forma de LPD (dieta hipoproteica: 0.6 g proteína/kg peso corporal ideal/dia) ou VLPD (dieta muito pobre em proteínas: 0.3 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia) suplementada com cetoácidos e aminoácidos (Ketosteril®: 1 comprimido/5 kg de peso corporal ideal/dia ou 0.1 g/kg/peso corporal ideal/dia) retardariam a progressão da DRC (Doença Renal Crônica)^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Especialmente a VLPD suplementada com Ketosteril® foi definida como o melhor tratamento para reduzir a progressão do DRC^(9,10,11,12,13,14).

Existe uma enorme variedade de estudos a respeito das restrições proteicas, que podem ser classificados de acordo com diversas características, tais como número de pacientes, resultado do estudo e diferenças de método.

Diversas pequenas investigações clínicas mostraram o benefício terapêutico da VLPD suplementada com cetoácidos e aminoácidos na progressão da insuficiência renal^(15, 16, 17, 18, 19, 20, 21), bem como sua superioridade em relação à LPD^(22,19).

O maior estudo, multicêntrico, prospectivo (nunca feito antes) – Estudo da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) foi realizado nos EUA. O efeito da restrição proteica e o controle da pressão sanguínea, na progressão da doença renal, foram estudados de uma maneira randomizada, em 840 pacientes com insuficiência renal causada por fatores diversos. No estudo A, que incluiu 585 pacientes com insuficiência renal moderada (25 a 55 mL/min/1,73 m²), a restrição proteica de 0,58 g/kg de peso

corporal ideal/dia, não levou à diminuição significativa da taxa de declínio da TFG (taxa de filtração glomerular), em 3 anos, quando comparada a pacientes recebendo uma dieta sem restrição proteica (1,3 g/kg de peso corporal ideal/dia). O declínio da TFG no grupo de pouca proteína foi 10,9, comparada aos 12,1 no grupo sem restrição. Entretanto, a taxa de declínio na TFG estava significativamente mais vagarosa, 4 meses após a introdução da LPD ($p = 0,009$) e no último seguimento (138, 156). Além disto, houve uma correlação positiva entre a ingestão proteica e a redução da TFG 4 meses após a introdução da LPD quando comparada com o grupo sem restrição²³.

No estudo B, que incluiu 255 pacientes com doença renal mais grave (13 a 24 mL/min/1,73 m²), houve um declínio mais lento na função renal no grupo indicado para VLPD suplementada com cetos ácidos e aminoácidos (0,28 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia) comparado àqueles que ingeriram uma dieta de 0,58 g de proteína/kg de peso corporal ideal/dia²³. Por causa da falta de significância estatística convincente, uma análise secundária foi iniciada (Feasibility Study). Este estudo tinha o propósito primário de testar os procedimentos e estratégias de recrutamento de toda a escala do MDRD-Study. Após o re-exame do critério de exclusão, 63 pacientes com doença renal avançada foram indicados para LPD ou para VLPD suplementada com aminoácidos essenciais, ou uma mistura de aminoácidos essenciais e cetos ácidos. A comparação dos pares mostrou que a média de perda da TFG para o grupo VLPD suplementada com cetos ácidos e aminoácidos ($3,0 \pm 0,9$ mL/min/ano) foi 53% mais lento que a taxa de perda no grupo VLPD suplementada com aminoácidos ($6,4 \pm 0,9$ mL/min/ano) em pacientes com doença renal avançada ($7,5$ a 24 mL/min/1,73 m²).

Resultados similares foram previamente observados durante a comparação de VLPD suplementada com aminoácidos essenciais ou uma mistura de cetos ácidos e aminoácidos (Ketosteril®) (24, 17, 25, 13, 26, 27, 21). Schmicker et al²⁵ observaram que os valores de creatinina sérica caíram significativamente mais rápidos no grupo com suplementação de aminoácidos que no grupo suplementado com Ketosteril®. Deste modo, parece que a composição do suplemento pode influenciar o declínio da TFG adicionalmente ao nível de ingestão proteica (24, 28, 13, 27, 21).

Quando os resultados do MDRD-Study foram combinados com relatos anteriores e comparados com diferentes meta-análises, os dados suportaram fortemente a efetividade da restrição proteica no retardo do início da doença renal em fase terminal, tanto na insuficiência renal diabética como na não diabética (18, 29, 30, 3, 4). Uma recente meta-análise publicada pela Cochrane Library, concluiu que a redução da ingestão proteica em pacientes com DRC, reduz em 40 % a ocorrência de morte renal quando comparada com a ingestão elevada ou irrestrita de proteína. Por este motivo, a intervenção nutricional deve ser proposta para os pacientes com DRC o mais breve possível³⁰.

Referências Bibliográficas:

1. D'Amico, G.; Gentile, M.G.; Fellin, G.; Manna, G.; Cofano, F. (1994): Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 9, 1590-1594
2. Ihle, B.V.; Becker, G.J.; Whitworth, J.A.; Charlwood, R.A.; Kincaid-Smith, P.S. (1989): The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *New Engl. J. Med.*, 32, 1773-1777
3. Kasiske, B.L.; Lakatua, J.D.A.; Ma, J.M.; Luis, T.A. (1998): A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am. J. Kidney Dis.*, 31, 954-961
4. Pedrini, M.T.; Levey, A.S.; Lau, J.L.; Chalmers, T.C.; Wang, P.H. (1996): The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta analysis. *Ann. Intern. Med.*, 124, 627-632
5. Teplan, V.; Schuck, O.; Knotek, A.; Hajny, J.; Horackova, M.; Kvapil, M. (2003): Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am. J. Kidney Dis.*, 41 (Supl 1), S26-S30.
6. Teplan, V.; Schuck, O.; Knotek, A.; Hajny, J.; Horackova, M.; Skibova, J.; Maly, J. (2001a): Effects of low- protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study. *Annals of Transplantation*, 6, 47-53
7. Teplan, V.; Schuck, O.; Votruba, M.; Poledne, R.; Kazdova, L.; Skibova, J.; Maly, J. (2001b): Metabolic effects of keto acid – amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency

receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin – a randomised controlled trial. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 113, 661-669

8. Zeller, K.; Whittaker, E.; Sullivan, L.; Raskin, P.; Jacobson, H.R. (1991): Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 324, 78-84

9. Klahr, S. (1996): Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int.*, 49, 1783-1786

10. MacKenzie, H.S.; Brenner, B.H. (1998): Current strategy for retarding progression of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 31, 161-170

11. Prakash, S.; Pande, D.; Sharma, A.; Gupta, K.K.; Suresh, K.; Kulkarni, H.G. (2002): Very low protein diet plus ketoanalogues versus low protein diet plus placebo in pre-dialytic chronic renal failure. *Clin. Nutr.*, 21 (Suppl 1), 64-65

12. Prakash, S.; Pande, P.D.; Sharma, S.; Sharma, D.; Bal C.S.; Kulkarni, H. (2004): Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial to Evaluate Efficacy of Ketodiet in Predialytic Chronic Renal Failure. *J. Renal Nutr.*, 14, 89-96

13. Teschan, P.E.; Beck, G.J.; Dwyer, J.T.; Greene, T.; Klahr, S.; Levey, A.S.; Mitch, W.E.; Snetselaar, L.G.; Steinman, T.O.; Walser, M. (1998): Effect of a ketoacid-amino acid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin. Nephrol.*, 50, 273-283

14. Zakar, G. for the study group (2001): The effect of keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 113, 688-694

15. Aparicio, M.; Combe, C.; Lafage, M.H.; de Prècigout, V.; Potaux, L.; Bouchet, J.L. (1993): In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the level of calcitriol. *Nephron*, 63, 122-123

16. Barsotti, G.; Cupisti, A.; Morelli, E.; Ciardella, F.; Giovannetti, S. (1989): Conventional low protein diet (CLPD) and special organ supplemented diet (SD): effects on metabolic acidosis (MA) and total hydrogenion excretion in chronic renal failure (CRF). *Abstr. XXVIth Congress EDTA, Göteborg*, 245

17. Combe, C.; Deforges-Lasseur, C.; Caix, J.; Pommereau, A.; Marot, D.; Aparicio, M. (1993): Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*, 8, 412-418

18. Fouque, D.; Laville, M.; Boissel, J.P.; Chifflet, R.; Labeeuw, M.; Zech, P.Y. (1992): Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta analysis. *BMJ*, 304, 16-220

19. Jungers, P.; Chauveau, P.H.; Francois, P.; Lebkiti, B.; Ciancioni, C.; Man, N.K. (1987): Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int.*, 32, Suppl. 22, 67-71

20. Romero, J.; Treviño, A.; Mondragón, L.; Reyes, D. (1998): Effects of the very low protein diet (VLPD) supplemented with alfa-ketoanalogues (KA) in moderated chronic renal failure. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 110, 40

21. Walser, M.; Hill, S.B.; Ward, L.; Magder, L. (1993): A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus amino acids. *Kidney Int.*, 43, 933-939

22. Chauveau, P.; Lebkiri, B.; Ployard, F.; Ciancioni, C.; Man, N.K.; Jungers, P. (1986): Effet des cétoanalogues des acides aminés essentiels sur la progression de l'insuffisance rénale chronique avancée: étude prospective contrôlée, *Néphrologie*, 4, 137-142
23. Levey, A.S.; Adler, S.; Caggiula, A.W.; England, B.K.; Greene, T.; Hunsicker, L.G.; Kusek, J.W.; Rogers, N.L.; Teschan, P.E. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group (1996): Effect of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Am. J. Kidney Dis.*, 7, 652-663
24. Aparicio, M.; Gin, H.; de Prècigout, V.; Moat, D.; Winnock, S.; Morel, D.; Bouchet, J.L.; Potaux, L. (1990): Compliance with low-protein diet by uremic patients: three years' experience. *Contrib. Nephrol.*, 81, 71-78
25. Schmicker, R.; Fröhling, P.T.; Goetz, K.H.; Kaschube, I.; Rakette, I.; Vetter, K. (1986): Influence of low protein diet supplemented with amino acids and keto acids on the progression of chronic renal failure. *Contr. Nephrol.*, 53, 121-127
26. Walser, M.; Hill, S.; Tomalis, E.A. (1996): Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low protein diet. *Am. J. Kidney Dis.*, 28, 354- 364
27. Walser, M.; Hill, S.B.; Ward, L. (1992): Progression of chronic renal failure on substituting a ketoacid supplement for an amino acid supplement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2, 1178-1185
28. Duenhas, M.R.; Draibe, S.A.; Avesani, C.M.; Sesso, R.; Cuppari, L. (2003): Influence of renal function on spontaneous dietary intake and on nutritional status of chronic renal insufficiency patients. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 1473-1478
29. Fouque, D.; Wang, P.; Laville, M.; Boissel, J.P. (2003): Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *The Cochrane Library*, Volume 1
30. Kasiske, B.L.; Lakatua, J.D.A. (1997): The effect of dietary protein restriction on chronic progressive renal disease. *Miner. Electrolyte Metab.*, 23, 296-300

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Ketosteril® permite a ingestão de aminoácidos essenciais enquanto minimiza a ingestão de amino-nitrogênio.

Após a ingestão, os ceto e/ou hidroxí-análogos são transaminados pela retirada de nitrogênio dos aminoácidos não-essenciais, diminuindo assim a formação de ureia pela reutilização do grupo amina. Portanto, o acúmulo dos níveis das toxinas urêmicas é reduzido. Os ceto e/ou hidróxi ácidos não provocam hiperfiltração dos néfrons residuais. Suplementos contendo cetoácidos têm uma influência positiva na hiperfosfatemia renal e hiperparatireoidismo secundário, podendo melhorar a osteodistrofia renal. O uso do Ketosteril® em associação com uma dieta pobre em proteínas permite uma redução na ingestão de nitrogênio, enquanto evita as consequências deletérias da ingestão inadequada da dieta proteica e desnutrição.

Os α -cetoácidos dos aminoácidos de cadeia ramificada têm propriedades importantes. A economia de nitrogênio se deve à transferência do grupo amina para os cetoácidos, que está associada com a inibição direta da ureagênese. A inibição da ureagênese persiste por 8 dias após a descontinuação da administração de cetoácidos (fenômeno *carryover*). Esta inibição é relacionada ao aumento da atividade da BCAATase, resultando em menor disponibilidade de cetoácidos ramificados para descarboxilação oxidativa.

Efeitos sobre a síntese e degradação proteica

Além do seu papel como substrato para a síntese proteica, amino e cetoácidos têm papel importante na regulação dos processos de estimulação da síntese proteica e na inibição de sua degradação. Dos aminoácidos (ceto) de cadeia ramificada, demonstrou-se que a (ceto) leucina tem importância

fundamental em promover a síntese protéica muscular, *in vitro* e *in vivo*. Por outro lado, o fornecimento de isoleucina e valina é significativamente menos efetivo. Entretanto, os mecanismos envolvidos na estimulação da síntese proteica pela leucina só começaram a ser definidos recentemente. A administração oral de leucina favorece a síntese proteica em associação com aumento de fosforilação de duas proteínas (fator eucariótico de iniciação e IF4E ligado à proteína (4E-BP)1 e proteína ribossômica S6 quinase S6K1) que controlam, em parte, o processo de início da tradução envolvendo o ligante do mRNA a subunidades ribossômicas 40S. Neste contexto, dependendo do tecido (por exemplo, músculo, fígado), pelo menos duas vias de sinalização foram sugeridas: um alvo da rapamicina sensível (mTOR) e uma via desconhecida mTOR-resistência. De acordo com MITCH, a cetona (leucina) tem importância no metabolismo proteico, não somente em condições fisiológicas normais, mas também em pacientes urêmicos, pelo aumento da síntese proteica e/ou diminuição da degradação proteica. Além disso, deve ser enfatizado que a administração de cetos pode levar a correção parcial do perfil de aminoácidos em pacientes urêmicos, fato que é favorecido pela correção simultânea da acidose metabólica por causa da redução da ingestão de aminoácidos contendo enxofre.

Pode ocorrer uma diminuição da excreção urinária de proteína devido às dietas pobres em proteína e suplementadas com cetos/aminoácidos, o que contribui para o aumento da albumina sérica e manutenção dos diversos índices de estado nutricional dentro do padrão normal.

Hemodinâmica/hiperfiltração

Como resultado da adaptação funcional dos néfrons, a maioria das doenças renais que causam perda crítica de néfrons progride para insuficiência renal. Tais alterações incluem hiperfiltração glomerular e hipertensão dos néfrons remanescentes, com o objetivo de minimizar as consequências funcionais da perda de néfrons. Entretanto, estas adaptações, com o passar do tempo, são deletérias. A carga excessiva de aminoácidos causa uma hiperfiltração glomerular significativa e um aumento do fluxo plasmático dos rins. Dietas pobres em proteína se opõem ao aumento adaptativo da pressão capilar glomerular que ocorre nos pacientes com DRC. Devido a isto, pelo menos um fator de risco que leva a esclerose glomerular pode ser reduzido. A suplementação da dieta com BCAA e seus cetos não exerce efeito estimulador de hiperfiltração nos néfrons remanescentes. Seguindo o suprimento de cetos de BCAA associados a VLPD, a estimulação pancreática de glucagon e a subsequente secreção hepática de cAMP induzida pelo glucagon, que é típica para aminoácidos, é impedida. Portanto, os mediadores estimulantes da hiperfiltração glomerular mais importantes são inibidos e a progressão da insuficiência renal pode ser retardada. Outro aspecto associado é que uma filtração glomerular de proteína aumentada acelera a perda progressiva e natural de néfrons que ocorre em todas as doenças crônicas do rim. A proteinúria dá início aos mecanismos que produzem a nefrite intersticial progressiva. Sempre que a excreção urinária de proteína é reduzida, a diminuição da TFG diminui ou cessa. Assim, uma dieta pobre em proteína limita, efetivamente, o progressivo declínio da TFG, por causa de sua habilidade de diminuir a taxa de excreção urinária de proteína.

Acidose metabólica

A acidose metabólica, que é muito frequente nos pacientes com DRC, resulta da dificuldade de excreção de íons hidrogênio. Uma grande proporção de íons hidrogênio provém do metabolismo de aminoácidos que contém enxofre. Esta acidose tem diversos efeitos deletérios, principalmente no metabolismo de proteínas, intolerância à glicose e metabolismo ósseo. Como a proteína animal é a principal fonte de ácidos fixos, somente a sua supressão (ou redução acentuada) é capaz de corrigir a acidose metabólica. Uma vez que a acidose metabólica aumenta a degradação dos BCAA, o catabolismo proteico suprime a síntese de albumina, o controle desta desordem é especialmente importante em pacientes com uma ingestão proteica reduzida.

Efeitos sobre o metabolismo cálcio/fosfato e hiperparatireoidismo secundário (sHPT)

Dietas hipoproteicas, que não contêm proteína de origem animal, reduzem substancialmente a ingestão diária de fósforo. Ketosteril® tem um efeito no metabolismo cálcio/fosfato, devido à ação de impedir a absorção dos fosfatos, graças à formação de complexos insolúveis cálcio/fosfato no intestino, portanto, a ingestão adicional de cálcio, tem efeito benéfico no metabolismo cálcio/fosfato.

Efeitos nas desordens do metabolismo de lipídeos

Investigações clínicas demonstraram que as dietas hipoproteicas, suplementadas com cetos/aminoácidos (Ketosteril®) não afetam adversamente os lipídeos séricos seja nos pacientes diabéticos com DRC, seja nos não-diabéticos.

Propriedades farmacocinéticas

A cinética plasmática dos aminoácidos e sua integração nos processos metabólicos são bem estabelecidas. No entanto, deve-se observar que, em pacientes urêmicos, os distúrbios plasmáticos não parecem depender da ingestão de aminoácidos digeridos, e a cinética pós-absorção parece ser afetada logo que a doença se desenvolve.

Em indivíduos saudáveis, há um aumento no nível plasmático dos cetonaálogos 10 minutos após a ingestão oral. Estes níveis atingem valores que são aproximadamente 5 vezes maiores do que o nível inicial. O pico máximo é atingido dentro de 20 – 60 minutos e os níveis normais são atingidos novamente após 90 minutos. Assim, a absorção gastrointestinal é muito rápida. No plasma, um aumento simultâneo nos níveis de cetonaálogos e a correspondência aos aminoácidos mostram que a transaminação dos cetonaálogos é muito rápida. Devido às vias naturais de eliminação dos α -cetoácidos no organismo, é provável que o consumo exógeno seja rapidamente integrado aos ciclos metabólicos. Os cetoácidos seguem a mesma via catabólica dos aminoácidos clássicos. Não foi realizado nenhum estudo específico sobre a eliminação dos cetoácidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade a algum dos princípios ativos ou excipientes;
- Nos estados de hipercalcemia;
- Distúrbios no metabolismo de aminoácidos.

Ketosteril® não deve ser usado quando houver contraindicação do tratamento conservador nos pacientes com DRC (Doença Renal Crônica)

Contraindicações do tratamento conservador nos pacientes com Doença Renal Crônica:

Contraindicações absolutas:

- Anorexia grave e vômitos, ingestão calórica inadequada;
- Hipertensão arterial grave resistente ao tratamento conservador;
- Baixa tolerância à restrição alimentar;
- Função renal residual crítica ($\text{CrCl} < 5 \text{ mL/min}$), particularmente com oligúria que não responde a terapia adequada com diuréticos;
- Grande cirurgia;
- Doenças infecciosas graves;
- Complicações como pericardite ou neurite, com manifestação clínica.

Contraindicações relativas

- Desnutrição existente ao início da terapia nutricional
- Proteinúria grave (síndrome nefrótica, por exemplo) que persista mesmo após restrição proteica.

Em caso de indicação do tratamento conservador, os pacientes que não devem usar este medicamento são aqueles que:

- não possuem habilidades de adaptação à restrição proteica;
- não seguem adequadamente a nutrição de uma dieta pobre em proteína e rica em energia;
- não aderem à posologia prescrita.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração simultânea de Ketosteril® com outros medicamentos contendo cálcio ou a ingestão de mais de 25 comprimidos/dia podem levar à hipercalcemia.

Ketosteril® deve ser tomado durante as refeições para permitir uma boa absorção e o metabolismo nos aminoácidos correspondentes. O nível sérico de cálcio deve ser monitorado regularmente.

Caso o paciente use hidróxido de alumínio ou carbonato de cálcio, deve-se atentar à possível necessidade de diminuição da dose dos mesmos, uma vez que com o uso de Ketosteril® consegue-se uma melhora nos sintomas urêmicos.

Recomenda-se ainda o monitoramento de uma possível hiperfosfatemia ou hipofosfatemia no decurso do tratamento.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Ainda não são conhecidas a intensidade e frequência de riscos em pacientes pediátricos.

Não há recomendações específicas para pacientes idosos ou para quaisquer outros grupos de risco.

Gravidez

A paciente deve informar seu médico sobre uma possível gravidez, uma vez que ainda não existem estudos disponíveis quanto ao uso de Ketosteril® por gestantes.

CATEGORIA DE RISCO NA GRAVIDEZ: C

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.

Atenção fenilketonúricos: contém fenilalanina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração simultânea de medicamentos contendo cálcio pode levar a um aumento patológico dos níveis séricos de cálcio ou intensificação destes.

Para que não ocorram interferências na absorção de Ketosteril®, não devem ser administrados concomitantemente medicamentos que formem complexos com cálcio, como, por exemplo, as tetraciclina ou quinolonas (tais como ciprofloxacino e norfloxacino), bem como medicamentos que contêm ferro, fluoreto ou estramustina. Entre a ingestão dos comprimidos de Ketosteril® e a destes medicamentos deve-se ter um intervalo de no mínimo 2 horas.

Devido à melhora dos sintomas urêmicos promovida por Ketosteril®, uma possível administração de hidróxido de alumínio pode ser reduzida.

Deve-se atentar para a redução de fosfato sérico.

Se Ketosteril produzir níveis séricos elevados de cálcio, o risco de arritmia irá aumentar em pacientes suscetíveis aos glicosídeos cardioativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Ketosteril® é um comprimido revestido de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ketosteril® deve ser administrado exclusivamente por via oral, sob o risco de danos à eficácia terapêutica.

Posologia**Doença Renal Crônica**

Caso não seja prescrito de outra forma, a dose recomendada é de 4 a 8 comprimidos, 3 vezes ao dia, durante as refeições.

Retenção Compensada

Utilizar 3 vezes ao dia, de 4 a 6 comprimidos revestidos, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas e rica em calorias com 0,5 g a 0,6 g de proteína/kg de peso/dia (35 g a 45 g) e 35 a 40 kcal/kg de peso/dia.

Retenção Descompensada

Utilizar 3 vezes ao dia, de 4 a 8 comprimidos revestidos, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas e rica em calorias com 0,3 g a 0,4 g de proteína/kg de peso/dia (20 g a 30 g) e 35 a 40 kcal/kg de peso/dia.

As dosagens propostas levam em consideração indivíduos com peso corporal de 70 kg. A ingestão durante as refeições facilita a absorção e a metabolização adequada dos aminoácidos correspondentes.

Duração da administração

Ketosteril é administrado enquanto a taxa de filtração glomerular é inferior a 25 mL/min e, concomitantemente, a dieta proteica é restrita a 40 g/dia ou menos.

Limite máximo diário de administração

Não se deve administrar mais de 24 comprimidos de Ketosteril® por dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É possível que ocorra aumento de cálcio no plasma sanguíneo (hipercalcemia).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há conduta específica descrita para os casos de superdose. No entanto, sabe-se que a administração de 25 comprimidos/dia de Ketosteril® pode levar a hipercalcemia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.9923

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:

Labesfal Laboratórios Almiro S.A
Santiago de Besteiros - Portugal

Importado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04
SAC 0800 7073855

Venda sob prescrição médica



Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/05/2013	0392177/13-8	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas
16/09/2014	0766994/14-1	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2012	0649801/12-9	10216 - ESPECÍFICO – Ampliação do Prazo de Validade	15/09/2014	Item 5 (P), item 7 (PS)	VP e VPS	Todas
14/05/2018	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2018	1668719/16-1	1582 - ESPECÍFICO - Renovação de Registro de Medicamento	09/04/2018	Composição, item 8 (OS), item 6 (P)	VP e VPS	Todas
23/04/2021	---	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas