

# Relatório de **recomendação**

Março/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

**Elaboração, distribuição e informações:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Espanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica é uma demanda proveniente das áreas técnicas do Ministério da Saúde que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no seu artigo 26º, parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A atualização deste PCDT tem como objetivos revisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre o tratamento de indivíduos com Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica na rede de cuidados do SUS. A presente atualização também inclui informações sobre as novas opções terapêuticas e tecnologias novas ou emergentes.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na sua 106ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de março de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO DISTÚRBO MINERAL ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA****1. INTRODUÇÃO**

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo e está acompanhada de comorbidades que potencializam o risco de perda da função renal. Dentre essas comorbidades, destacam-se os distúrbios do metabolismo ósseo mineral (DMO), que levam à doença óssea e cardiovascular. Além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, o Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) é fator de risco para calcificação vascular e associa-se à miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte de causa cardiovascular. Os mecanismos comuns entre a doença óssea e cardiovascular se apoiam nas crescentes evidências de que alterações na remodelação óssea favorecem o desenvolvimento de calcificações extra ósseas, principalmente vasculares<sup>1-4</sup>.

As alterações no metabolismo mineral e ósseo são frequentes na DRC e observadas já nos estágios iniciais da DRC, quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 mL/min, e progridem com o declínio da função renal (Tabela 1)<sup>3</sup>.

**Tabela 1** - Classificação da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG)

| <b>Estágio</b> | <b>TFG (mL/min por 1,73m<sup>2</sup>)</b> | <b>Descrição</b>                        |
|----------------|---|---|
| 1              | > 90                                      | Lesão renal com TFG normal ou aumentada |
| 2              | 60-89                                     | Lesão renal com TFG levemente diminuída |
| 3 (A e B)      | 30-59                                     | TFG moderadamente diminuída             |
| 4              | 15-29                                     | TFG gravemente diminuída                |
| 5              | < 15                                      | Falência renal                          |
| 5D             | < 15 em diálise                           | Falência renal em terapia substitutiva  |

**Fonte:** Adaptado de KDIGO, 2017<sup>11</sup>.

Os níveis de cálcio, fósforo e de seus hormônios reguladores, hormônio da paratireoide (PTH) e calcitriol são alterados por múltiplos fatores. O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC, o qual resulta de uma resposta adaptativa às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal. Retenção de fósforo e consequentes hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis séricos de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH são

mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do HPTS decorrente da diminuição da função renal.<sup>6</sup> Embora o HPTS seja a manifestação clássica do DMO-DRC, doenças de baixa remodelação como a osteomalácia e a doença adinâmica podem estar presentes<sup>5,6</sup>.

Mais detalhadamente, a vitamina D, o cálcio, o fósforo e o PTH estão fortemente interligados para manter o equilíbrio do metabolismo mineral e ósseo. A ação da vitamina D, mediada pelo receptor de vitamina D (VDR), aumenta a absorção de cálcio e fósforo no trato gastrointestinal e suprime a liberação do PTH na paratireoide. Em pacientes com DRC nos estágios mais avançados, há perda progressiva dos receptores VDR na paratireoide, levando à resistência à vitamina D<sup>6</sup>.

O cálcio, via receptor (CaR), atua na paratireoide como principal regulador da secreção do PTH. Quando o cálcio sérico está aumentado, o CaR é ativado e promove a inibição da liberação do PTH na circulação. Com a progressão do HPTS, a hiperplasia da paratireoide torna-se mais avançada e a expressão do CaR reduzida. O fósforo inibe a ativação e disponibilização da vitamina D ativa e acarreta na redução do cálcio sérico, no aumento da secreção do PTH e na resistência óssea ao PTH que, por sua vez, demanda maiores níveis de PTH para manter a calcemia e a remodelação óssea normais<sup>5</sup>.

O PTH exerce função crítica na regulação da concentração de cálcio no sangue. Quando há redução dos níveis de cálcio, o PTH promove sua reabsorção renal e sua liberação a partir do osso. Além disso, aumenta a excreção renal de fósforo, diminuindo seu nível sérico. Assim, o PTH atua, juntamente com outros reguladores de cálcio e fósforo, como a vitamina D<sub>3</sub> e FGF-23, na homeostase de minerais<sup>6</sup>.

No paciente com DRC, a redução da vitamina D ativa disponível e a hipocalcemia levam ao aumento da secreção de PTH pelas paratireoides. A estimulação prolongada da paratireoide pode levar à proliferação de suas células, acarretando em hiperplasia difusa, progressiva e policlonal das glândulas. Conforme a DRC evolui, a hiperplasia da paratireoide pode apresentar um padrão monoclonal benigno, que evolui para hiperplasia nodular. Nesse caso, as glândulas paratireoides apresentam expressão reduzida dos receptores CaR e VDR e se tornam resistentes ao tratamento clínico, sendo indicada a paratireoidectomia (PTx)<sup>3</sup>.

As complicações decorrentes do HPTS estão ligadas ao risco aumentado de calcificação cardiovascular e de mortalidade (geral e cardiovascular). Outras complicações frequentes são as esqueléticas, sendo os sintomas clínicos mais comuns dores ósseas, artralgias, fraturas, deformações esqueléticas com alterações estruturais, ruptura de tendões, entre outros<sup>3</sup>.

Segundo o censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 144.779 pacientes se encontram em diálise, sendo que aproximadamente 93% estão em hemodiálise. Destes, aproximadamente 32% apresentavam hiperfosfatemia e 18% apresentavam níveis de PTH acima de

600 pg/mL.<sup>7-8</sup> Nos últimos anos, a hiperfosfatemia tornou-se mais relevante na DRC, devido à sua associação com a calcificação extra óssea e mortalidade, principalmente de causa cardiovascular. O controle do fósforo sérico tem sido um dos maiores desafios para os nefrologistas em todo o mundo e o uso de quelantes de fósforo a base de cálcio ou não se torna imperativo. Da mesma forma, análogos da vitamina e calcimiméticos tornam-se necessários para o controle dos níveis do PTH<sup>1-4</sup>. Dada a complexidade do DMO-DRC, vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões sistemáticas (RS) e diretrizes de prática clínica têm sido publicados, com o objetivo de recomendar sua abordagem e medidas terapêuticas.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do DMO-DRC e atualizar as evidências existentes sobre a doença e seu tratamento, a fim de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência dos pacientes com DMO-DRC.

## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretrizes Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>9</sup>, que preconizam o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)<sup>9,10</sup>. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 1**.

## 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

N18.2 - DRC estágio 2

N18.3 - DRC estágio 3

N18.4 - DRC estágio 4

N18.5 - DRC estágio 5



## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A maioria dos pacientes é assintomática até os estágios avançados do DMO-DRC, motivo pelo qual recomenda-se iniciar a monitorização laboratorial dos níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina a partir do estágio 3 da DRC em adultos e do estágio 2 em crianças, para que o diagnóstico laboratorial possa ser realizado previamente à manifestação clínica<sup>2-4</sup>.

Nos estágios avançados do DMO-DRC, quando os pacientes já se encontram em terapia renal substitutiva (TRS), sinais e sintomas como dores ósseas e articulares, mialgia, fraqueza muscular, fraturas, ruptura de tendões, prurido, calcificações extra esqueléticas e calcifilaxia podem estar presentes. Em crianças, são comuns as deformidades ósseas e o déficit de crescimento.

### 4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A monitorização laboratorial dos níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina (FA) deve ser iniciada a partir do estágio 3 da DRC em adultos e do estágio 2 em crianças, para que o diagnóstico laboratorial possa ser realizado previamente à manifestação clínica<sup>11</sup>.

Segundo consensos e diretrizes de sociedades de nefrologia canadense, japonesa, brasileira e KDIGO 2017<sup>11-14</sup>, embora não existam evidências de que a mensuração de rotina melhora o prognóstico dos pacientes, as recomendações da periodicidade da monitorização dos níveis de vitamina D, cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina são descritas na Tabela 2, de acordo com o estágio da DRC.

**Tabela 2** - Monitorização dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, cálcio total, fósforo, PTH e fosfatase alcalina de acordo com o estágio da DRC

| DRC                     | 25 hidroxí -<br>vitamina D (UI) | Cálcio total<br>(mg/dL) | Fósforo<br>(mg/dL) | PTH<br>(pg/mL) | Fosfatase<br>alcalina (UI/l) |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|------------------------------|
| Estágio 3*              | anual                           | anual                   | anual              | anual          | anual**                      |
| Estágio 4               | semestral                       | semestral               | semestral          | semestral      | anual**                      |
| Estágio 5 não dialítico | semestral                       | trimestral              | trimestral         | semestral      | semestral**                  |
| Estágio 5D em diálise   | semestral                       | mensal                  | mensal             | trimestral     | trimestral                   |

**Fonte:** KDIGO, 2017<sup>11</sup>; Holden *et al.*, 2017<sup>12</sup>; Fukagawa *et al.*, 2013<sup>13</sup>, LUCCA *et al.*, 2021<sup>14</sup>.

**Legenda:** \*se crianças, a partir do estágio 2; \*\* ou mais frequentemente, se PTH elevado.

O diagnóstico e posteriores decisões terapêuticas devem ser feitos preferencialmente baseados em medidas repetidas observando as tendências das alterações, e não em medidas únicas. Deve-se também atentar para as diferenças entre os métodos pelos laboratórios, inclusive para os distintos valores de referência. O diagnóstico da hiperfosfatemia é laboratorial, sendo utilizado o ponto de corte de 4,5 mg/dL de fósforo sérico; porém, nos pacientes em diálise, é considerado aceitável nível de fósforo sérico de até 5,5 mg/dL. O cálcio sérico deve ser mantido nos limites da normalidade, geralmente entre 8,5 a 10 mg/dL. Em pacientes pediátricos, os limites séricos de cálcio e fósforo por faixa etária estão descritos na **Tabela 3**. Quanto ao PTH, embora seu valor para prever o diagnóstico de HPTS seja controverso, valores de PTH acima de 300 pg/mL têm sido adotados pelas diretrizes mais recentes para os pacientes com DRC em TRS<sup>2,11-14</sup>.

**Tabela 3** - Valores séricos normais de cálcio total, cálcio iônico e fósforo com relação à faixa

| Faixa etária | Cálcio Total (mg/dL) | Cálcio iônico (mmol/L) | Fósforo (mg/dL) |
|--------------|----------------------|------------------------|-----------------|
| 0-11 meses   | 8,8-11,3             | 1,22-1,40              | 4,8-7,4         |
| 1-5 anos     | 9,4-10,8             | 1,22-1,32              | 4,5-6,5         |
| 6-12 anos    | 9,4-10,3             | 1,15-1,32              | 3,6-5,8         |
| 13-18 anos   | 8,8-10,2             | 1,12-1,30              | 2,3-4,5         |

**Fonte:** Adaptado de KDIGO, 2017<sup>11</sup>.

O Grupo de Trabalho elaborador do KDIGO 2017<sup>11</sup> reconheceu que há informações emergentes sobre o potencial papel da deficiência e insuficiência de vitamina D na patogênese ou agravamento de doenças múltiplas. Além disso, a deficiência e a insuficiência de vitamina D podem ter um papel na patogênese do hiperparatireoidismo (HPT). Os riscos potenciais de reposição de vitamina D são mínimos e, portanto, apesar do benefício incerto, a dosagem e a administração da vitamina D podem ser benéficas.

A prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D varia de acordo com a definição usada. A maioria dos estudos define deficiência como valores séricos de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) menores que 15 ng/mL (25 nmol/L) e insuficiência como valores entre 15 e 30 ng/mL (50 a 80 nmol/L)<sup>11</sup>. No entanto, não há consenso sobre o que define os níveis adequados de vitamina D ou níveis tóxicos de vitamina D.

O mesmo grupo também recomenda que a dosagem da FA no diagnóstico e na avaliação de DMO-DRC pode ser usada como um teste adjunto, mas se os valores estiverem acima do limite superior da normalidade, então os testes de função hepática devem ser verificados. A FA pode ser usada como um teste de rotina para acompanhar a resposta à terapia ou determinar o status de remodelação óssea quando a interpretação do PTH não está clara. O uso da FA porção óssea forneceria informações adicionais e mais específicas, porém não está prontamente disponível<sup>11</sup>.



## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos, neste PCDT, pacientes crianças e adultos com diagnóstico de DMO secundário à na DRC.

### 5.1. Para o tratamento da hiperfosfatemia, o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios de elegibilidade para o uso:

#### - Quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio):

##### **Adultos**

- DRC estágios 3 a 5 com fósforo acima de 4,5 mg/dL sem hipercalcemia e sem calcificação vascular (cálcio sérico corrigido para albumina sérica);
- DRC estágio 5D com fósforo acima de 5,5 mg/dL sem hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para albumina sérica) e sem calcificação vascular e com PTH acima de 300 pg/mL.

##### **Crianças e adolescentes**

- DRC estágios 1 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária sem hipercalcemia e sem calcificação vascular (cálcio sérico corrigido para albumina sérica);
- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12 a 18 anos) sem hipercalcemia e sem calcificação vascular (cálcio sérico corrigido para albumina sérica).

#### - Sevelâmer (quelante não a base de cálcio):

##### **Adultos**

- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL;
- DRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL;
- Pacientes com contraindicação ao uso de quelantes a base de cálcio;

##### **Crianças e adolescentes**

- DRC estágios 2 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária e com cálcio sérico corrigido para albumina normal ou acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;
- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12 a 18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina normal ou acima do normal, com ou sem uso de quelantes à base de cálcio.

Além de pelo menos um dos critérios acima, os pacientes devem estar em acompanhamento com nutricionista.

## **5.2. Para o tratamento do HPTS, o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios de elegibilidade para o uso:**

### **- Cinacalcete:**

- Pacientes adultos com DRC em diálise há pelo menos 3 meses, com níveis séricos de PTH igual ou acima de 300 pg/mL e na ausência de hipocalcemia;
- Pacientes adultos transplantados renais com níveis séricos de PTH igual ou acima de 120 pg/mL;
- Pacientes adultos transplantados renais com hipercalcemia.

### **- Paricalcitol:**

- Pacientes adultos com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou acima de 300 pg/mL e com normo ou hipocalcemia.

### **- Calcitriol:**

- Crianças com DRC estágios 2 a 5D com níveis séricos de PTH acima do limite superior da normalidade;
- Adultos portadores de DRC estágio 3A a 5 com níveis séricos de PTH acima dos valores da normalidade;
- Fome óssea (pós PTx);
- Pacientes em diálise peritoneal com níveis séricos de PTH acima de 300 pg/mL.

### **- Desferroxamina:**

- Para realização de teste para diagnóstico de excesso de alumínio: pacientes que apresentam dosagem sérica não estimulada de alumínio elevada (60 a 200 mcg/L) ou sinais e sintomas clínicos sugestivos de intoxicação por alumínio. Deve também ser realizada previamente à paratireoidectomia, quando o paciente tem história de exposição ao alumínio;
- Para realização de tratamento da intoxicação alumínica: pacientes elegíveis para o tratamento com DFO são aqueles com diagnóstico de intoxicação alumínica, detectada por depósito de alumínio em biópsia óssea, independentemente do tipo histológico da doença óssea. Além disso, os pacientes sintomáticos com diagnóstico de intoxicação por alumínio após teste positivo com DFO são elegíveis para esse tratamento.



## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT pacientes gestantes ou lactantes com DMO-DRC estágios 2 a 5D e pacientes que apresentem contra-indicação, intolerância ou hipersensibilidade ao uso dos medicamentos preconizados.

**Adicionalmente, serão excluídos do uso do referido medicamento os pacientes que apresentem, pelo menos, um dos seguintes critérios:**

**- Quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio)**

- Nível sérico de cálcio acima dos limites normais do laboratório, corrigido para albumina sérica;
- Deve ser evitado se nível sérico de PTH inferiores a 150 pg/mL.

**- Cinacalcete:**

- Hipocalcemia;
- DRC estágios 3 a 5;
- Pacientes transplantados renais com hipercalcemia de etiologias não relacionadas ao HPTS.

**- Paricalcitol:**

- Pacientes com hiperfosfatemia ou hipercalcemia;
- Pacientes com DRC estágios 3 a 5;
- Crianças.

**- Calcitriol:**

- Pacientes com hiperfosfatemia ou hipercalcemia.

**- Desferroxamina:**

- Pacientes com concentrações séricas de alumínio não estimuladas maiores que 200 mcg/L não devem receber DFO pelo risco de neurotoxicidade. Esses pacientes devem ter seu programa de TRS intensificado para diminuição do nível de alumínio antes de receber a DFO.



## 7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento do DMO-DRC inclui intervenções não medicamentosas, direcionadas principalmente para o tratamento da hiperfosfatemia, e medicamentosas, com o objetivo de corrigir as alterações do metabolismo mineral e ósseo durante o curso da DRC. Dentre os medicamentos que podem ser utilizados, estão os quelantes de fósforo e aqueles utilizados no tratamento do HPTS, tais como vitamina D, análogos de vitamina D e cinacalcete.

### 7.1. Tratamento não medicamentoso

De acordo com diretrizes nacionais e internacionais<sup>11-14</sup>, o tratamento da hiperfosfatemia secundária à DRC envolve o tratamento não medicamentoso, que inclui dieta com restrição de fósforo (800 a 1.000 mg ao dia) e adequação dialítica.

A concentração do cálcio da diálise interfere no balanço de cálcio no organismo e pode alterar o nível de cálcio sérico e o metabolismo mineral e ósseo. A concentração de cálcio do dialisato deve ser individualizada conforme as necessidades de cada paciente; no entanto, a melhor concentração em cada situação permanece em discussão e necessita de estudos. O uso de uma concentração de cálcio do dialisato de 3,0 mEq/L tem sido associado com um balanço neutro de cálcio. Concentrações mais baixas de cálcio do dialisato, como de 2,5 mEq/L, podem promover balanço negativo na maioria dos pacientes e deveriam ser usadas para os pacientes com nível sérico de PTH inferior a 150 pg/mL ou nos casos de hipercalcemia. No entanto, o uso continuado dessa concentração mais baixa de cálcio pode contribuir e levar à progressão do HPTS. Uma concentração de cálcio do dialisato de 3,5 mEq/L pode levar a um balanço positivo de cálcio e deve ser evitada na maioria dos pacientes em TRS, principalmente nos casos de hipercalcemia, níveis suprimidos de PTH e em pacientes usando calcitriol ou paricalcitol<sup>11-14</sup>.

### 7.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso do DMO-DRC consiste controle da hiperfosfatemia, com o uso de quelantes de fósforo, e no tratamento do HPTS, com o uso da vitamina D, análogos de vitamina D não seletivos e seletivos e cinacalcete.

A quelação do fósforo é um tratamento recomendado no DMO-DRC para controle da hiperfosfatemia, o qual envolve o uso de medicamentos quelantes à base de cálcio e de quelantes não à base de cálcio, como o sevelâmer.

Os quelantes à base de cálcio são recomendados por este Protocolo para pacientes adultos com DRC estágios 3 a 5 com nível de fósforo acima de 4,5 mg/dL ou para pacientes com DRC estágio 5D com fósforo acima de 5,5 mg/dL, sem hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para albumina sérica), sem calcificação vascular e com nível sérico de PTH acima de 300 pg/mL. Também é recomendado para crianças e adolescentes com DRC estágios 1 a 5 com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária sem hipercalcemia e sem calcificação vascular (cálcio sérico corrigido para albumina sérica).

Quanto ao sevelâmer, a RS de Phannajit e colaboradores (2021)<sup>31</sup> mostrou que em pacientes com DRC estágio 5D e hiperfosfatemia, o uso de sevelâmer comparado com os quelantes à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) foi fator de proteção para calcificação vascular de pacientes dialíticos e associado com reduções significativas da mortalidade geral, das taxas de hospitalização e da ocorrência de hipercalcemia.

Diante da análise dessas evidências e em concordância com as diretrizes nacional e internacionais<sup>11-14</sup>, o sevelâmer e o carbonato de cálcio devem ser medicamentos de primeira linha para tratar pacientes com hiperfosfatemia secundária à DRC e a escolha do quelante dependerá dos níveis de cálcio e do PTH. O carbonato de cálcio deve ser o medicamento de primeira escolha para pacientes adultos com DRC estágios 3 a 5 com nível de fósforo acima de 4,5 mg/dL, na ausência de hipercalcemia e da calcificação vascular e para pacientes com DRC estágio 5D com nível de fósforo acima de 5,5 mg/dL, sem hipercalcemia e sem calcificação vascular e com nível de PTH acima de 300 pg/mL. Já o sevelâmer deve ser a opção de primeira escolha para pacientes adultos com DRC em fase não dialítica e níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL ou em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL.

Para o tratamento do HPTS, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante dos medicamentos, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo. Paricalcitol e cinacalcete não são terapias concorrentes e sim complementares, sendo paricalcitol a primeira opção quando o nível sérico de PTH estiver acima de 300 pg/mL na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Quando o nível sérico de PTH estiver acima de 300 pg/mL na presença de hipercalcemia e hiperfosfatemia, cinacalcete é a primeira opção. O uso associado de paricalcitol e

cinacalcete deve ocorrer quando, após três meses de uso de um destes medicamentos, o PTH alvo entre 150 e 300 pg/mL não é atingido, na ausência de contraindicação do outro medicamento (paricalcitol ou cinacalcete) e com dieta, quelante de fósforo e diálise adequados <sup>49</sup>.

O cinacalcete é considerado primeira linha de tratamento para pacientes adultos com DRC em diálise há pelo menos 3 meses, com níveis séricos de PTH iguais ou acima de 300 pg/mL e na ausência de hipocalcemia, e; para pacientes adultos transplantados renais com níveis séricos de PTH iguais ou acima de 120 pg/mL ou com hipercalcemia <sup>11-14,49</sup>.

Quanto ao paricalcitol, uma RS recente indica benefício na sobrevida dos pacientes em diálise quando comparado ao calcitriol, sendo considerado tratamento de primeira linha para pacientes adultos com DRC 5D com nível sérico de PTH igual ou acima de 300 pg/mL e com normo ou hipocalcemia.

Já o calcitriol é o medicamento de primeira escolha para crianças com DRC estágios 2 a 5D com níveis séricos de PTH acima do limite superior da normalidade; para pacientes adultos portadores de DRC estágio 3A a 5 com níveis séricos de PTH acima dos valores da normalidade; na fome óssea (pós PTx) e para os pacientes em diálise peritoneal com níveis séricos de PTH acima de 300 pg/mL <sup>45</sup>.

Por fim, para o diagnóstico e tratamento da intoxicação por alumínio em pacientes com DMO-DRC é indicado o uso de desferroxamina.

### 7.2.1. Quelantes de Fósforo

O tratamento farmacológico da hiperfosfatemia secundária à DRC consiste no uso de quelantes, os quais estão disponíveis no mercado brasileiro em duas classes: quelantes à base de cálcio (carbonato ou acetato de cálcio) e o não a base de cálcio (sevelâmer), sendo disponibilizados pelo SUS representantes dessas duas classes.

O carbonato de cálcio e o cloridrato de sevelâmer são os quelantes intestinais de fósforo disponíveis e mais utilizados. O carbonato de cálcio é a primeira escolha entre os quelantes de fósforo contendo cálcio, cujo mecanismo de ação é quelar o fósforo oriundo da dieta na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado ao uso de quelantes à base de cálcio é a possibilidade de sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalcemia, o que exige a redução da dose de análogos da vitamina D e o ajuste da concentração de cálcio na solução de diálise <sup>15-18</sup>.

Em uma meta-análise da Cochrane, o uso de carbonato de cálcio diminuiu o nível sérico de fósforo quando comparado com o uso de placebo em média em 0,82 mg/dL (IC 95%: -1,24 a -0,4). Entretanto, o uso desses medicamentos elevou o nível sérico de cálcio em média em 0,52 mg/dL (IC 95%: 0,13 a 0,91)<sup>19</sup>.

O cloridrato de sevelâmer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio. Como não é absorvido no intestino, é uma alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com esse medicamento foram, na sua maioria, realizados em pacientes em TRS. Quando comparado com placebo, esse medicamento foi mais efetivo em diminuir o nível de fósforo<sup>20-24</sup>. Em uma meta-análise que incluiu ECR e estudos observacionais para avaliar o efeito do sevelâmer em parâmetros do metabolismo mineral e no perfil lipídico em pacientes em TRS, o tratamento com sevelâmer foi associado com redução de 2,14 mg/dL no nível sérico de fósforo ( $P < 0,001$ ) e de 35,9 pg/mL do nível sérico de PTH ( $P = 0,026$ ). Além disso, o uso do sevelâmer associou-se à diminuição do produto cálcio-fósforo ( $P < 0,001$ ) sem causar alterações no nível sérico de cálcio e à diminuição dos valores de LDL<sup>25</sup>. Também foi demonstrado que o sevelâmer diminuiu o nível sérico de fósforo, em média, em 1,80 mg/dL (IC 95%: -3,32 a -0,28) sem resultar em hipercalcemia<sup>19</sup>. Não houve redução na mortalidade.

Como o sevelâmer diminui o nível de fósforo e não aumenta o de cálcio, sugere-se que o uso desse medicamento possa evitar ou retardar calcificações extra esqueléticas, principalmente em vasos. Pela existência de dados na literatura associando a presença de calcificações vasculares com aumento do risco de eventos cardiovasculares e da mortalidade<sup>24-30</sup>, postulou-se que a utilização de quelantes livres de cálcio poderia diminuir a mortalidade desses pacientes. Sobre o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia, a RS de Ruospo e colaboradores (2018)<sup>30</sup> mostra menor mortalidade com uso de sevelâmer quando comparado ao uso carbonato de cálcio. Contudo, dada a fragilidade dessa evidência (diferentes tempos de acompanhamento e significativa heterogeneidade), o carbonato de cálcio continua sendo a primeira escolha de quelante de fósforo.

Os pacientes em uso de carbonato de cálcio devem passar a utilizar o cloridrato de sevelâmer se apresentarem uma das seguintes condições: se persistirem com níveis elevados de fósforo ou apresentarem cálcio sérico elevado, após a suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso de vitamina D); se apresentarem redução dos níveis de cálcio no dialisato, ou seja, concentração de cálcio de 2,5 mEq/L, se possível, em pacientes com hipercalcemia ou apresentarem níveis séricos de PTH abaixo de 150 pg/mL.

Na RS de Phannajit e colaboradores (2021)<sup>31</sup> foram avaliadas a segurança e eficácia dos quelantes de fósforo para tratar hiperfosfatemia em pacientes com DRC dialítica e não dialítica. Em pacientes com

DRC estágio 5D, o uso de sevelâmer, comparado com os quelantes à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio), foi considerado fator de proteção para calcificação vascular de pacientes dialíticos (DMP = -0,254; IC 95% -0,420-0,088; P=0,003) e associado com reduções significativas da mortalidade geral (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038), das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005) e da ocorrência de hipercalcemia (RR 0,29; IC95% 0,19–0,45; P< 0,00001).

Diante da análise dessas evidências e em concordância com as diretrizes nacional e internacionais<sup>11-14</sup>, o sevelâmer e o carbonato de cálcio devem ser medicamentos de primeira linha para tratar pacientes com hiperfosfatemia secundária à DRC e a escolha do quelante dependerá dos níveis de cálcio e do PTH. O carbonato de cálcio deve ser o medicamento de primeira escolha para pacientes adultos com DRC estágios 3 a 5 com fósforo acima de 4,5 mg/dL, na ausência de hipercalcemia e da calcificação vascular e para pacientes com DRC estágio 5D com fósforo acima de 5,5 mg/dL, sem hipercalcemia e sem calcificação vascular e com PTH acima de 300 pg/mL. Já o sevelâmer deve ser a opção de primeira escolha para pacientes adultos com DRC em fase não dialítica e níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL ou em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL.

Para tratar pacientes não dialíticos, quelantes à base de cálcio devem ser evitados se o nível sérico de PTH estiver inferior a 150 pg/mL. Recomenda-se o uso de sevelâmer na dose de 1.600 a 7.200 mg ao dia e de carbonato de cálcio na dose de 1,5 a 5 g ao dia.

### 7.2.2. Análogos da vitamina D

Os análogos da vitamina D são utilizados em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5D para corrigir as alterações no metabolismo mineral e ósseo e reduzir o risco ou a progressão de HPTS. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D (1,25-OH<sub>2</sub>-vitamina D). Já o alfacalcidol é um análogo sintético da vitamina D<sub>3</sub> e requer hidroxilação hepática para ser transformado na forma ativa da vitamina D (pró-fármaco) enquanto o paricalcitol é um composto sintético cuja estrutura foi desenvolvida a partir da vitamina D<sub>2</sub> natural, sendo um ativador seletivo do VDR. No Brasil, o calcidiol e o calcitriol intravenoso foram descontinuados do mercado em 2017 e 2021, respectivamente. Assim, permanecem disponíveis no SUS o calcitriol via oral e o paricalcitol intravenoso.

Diretrizes nacionais e internacionais recentemente publicadas estabelecem os limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento do HPTS na DRC.<sup>11-14</sup> Segundo o KDIGO 2017<sup>11</sup>, em pacientes com DRC estágios 3A a 5, o nível ideal de PTH não é conhecido. No entanto, essa diretriz sugere que pacientes com níveis de PTH intacto, aumentando progressivamente ou persistentemente



acima do limite superior, sejam avaliados quanto a fatores modificáveis, incluindo hiperfosfatemia, hipocalcemia, alta ingestão de fosfato e deficiência de vitamina D. O uso de calcitriol e análogos seletivos de vitamina D não deve ser rotineiro (2C), e sim reservado aos pacientes com DRC estágios 4 e 5 com HPTS grave e progressivo, sem definir os valores de PTH<sup>11-14</sup>.

Na RS de Natoli e colaboradores (2013)<sup>32</sup> foi avaliada a associação entre mortalidade e níveis de PTH, fósforo e cálcio. Os níveis superiores de fósforo (4 estudos, RR = 1,20, IC 95% = 1,15-1,25), cálcio (3 estudos, RR = 1,10, IC 95% = 1,05-1,14) e PTH (5 estudos, RR = 1,11, IC 95% = 1,07-1,16) foram significativamente associados com aumento da mortalidade. Em todos os estudos, os valores médios de PTH considerados como referência foram 225 a 250 pg/mL, com exceção do realizado por Dukkipati e colaboradores (2010)<sup>33</sup> que adotou 300 a 600 pg/mL.

Além do KDIGO (2017)<sup>11</sup>, o Canadá, o Japão e o Brasil também estabeleceram suas próprias recomendações para controlar o HPTS em pacientes com DRC 5D, conforme descrito na **Tabela 4**.

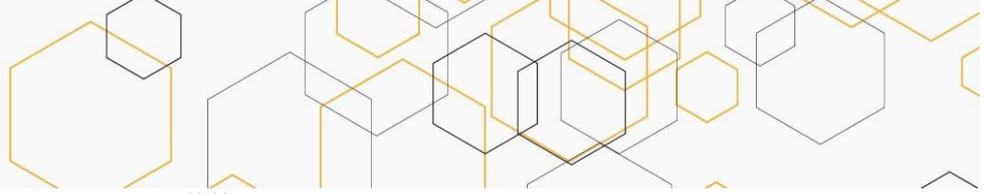
**Tabela 4.** Recomendações dos valores de referência para níveis séricos de PTH em pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes

| Parâmetro   | KDIGO 2017; Canadian Society, 2020; SBN, 2021 | Japanese Society, 2013 |
|-------------|---|------------------------|
| PTH (pg/ml) | 2-9 vezes o limite superior do método         | 60 – 240               |

**Fonte:** KDIGO, 2017<sup>11</sup>; Holden *et al.*, 2017<sup>12</sup>; Fukagawa *et al.*, 2013<sup>13</sup>, Lucca *et al.*, 2021<sup>14</sup>.

**Legenda:** SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Pacientes com DRC estágios 3-5 que não estejam em TRS e que tenham o nível sérico de PTH acima do limite superior do método devem ser tratados, inicialmente, para corrigir hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de vitamina D<sup>34-36</sup>. Devem-se suspeitar de deficiência de vitamina D se o paciente apresentar fatores de risco, tais como não se expor ao sol ou residir em região geográfica do país onde tenha sido identificada deficiência de vitamina D por estudos epidemiológicos. Poucos são os estudos de base populacional sobre prevalência de hipovitaminose D no Brasil, destacando-se um estudo transversal em 120 pacientes com DRC estágios 2-5 não submetidos à TRS. Destes, 55% apresentavam hipovitaminose D e a presença de diabetes melito e obesidade foram fatores de risco para hipovitaminose D nessa amostra de pacientes. Além disso, níveis séricos de PTH mais elevados foram associados com níveis menores de vitamina D<sup>34</sup>.



Segundo as diretrizes internacionais mais recentes<sup>11-14</sup>, recomenda-se a suplementação com vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> nos pacientes com DRC quando:

- 25-hidroxivitamina D menor que 20 ng/mL: 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> via oral, uma vez por semana durante 6 a 8 semanas. Depois, administração mensal de 50.000 UI durante 6 meses.
- 25-hidroxivitamina D entre 20 a 30 ng/mL: 50.000 UI por mês durante 6 meses.

Os pacientes em que o nível sérico de PTH não estiver normalizado após medidas para correção da hiperfosfatemia, hipocalcemia ou deficiência de vitamina D e que tenham um aumento progressivo do nível sérico de PTH, devem iniciar o uso de análogos de vitamina D.

### 7.2.3. Calcitriol

As evidências de que o uso do calcitriol com consequente melhora nos desfechos laboratoriais e histológicos resulta em melhores desfechos clínicos ainda são fracas. Duas RS com meta-análises publicadas em 2008 e 2009 que incluíram ECR e estudos observacionais mostraram que pacientes tratados com análogos de vitamina D (calcitriol, alfacalcidol e medicamentos mais recentes como paricalcitol, doxercalciferol, maxacalcitol e falecalcitriol) apresentaram redução dos níveis séricos de PTH de forma significativa comparados ao uso de placebo; no entanto, níveis de cálcio e fósforo aumentaram. Os dados sobre o impacto do uso desses medicamentos na mortalidade e no prognóstico cardiovascular foram insuficientes, não permitindo conclusões com relação a esses desfechos<sup>35-39</sup>.

Quanto à mortalidade, uma RS mostrou que pacientes que receberam vitamina D apresentaram mortalidade menor comparados com aqueles sem tratamento (HR 0,71; IC95% 0,57-0,89; P < 0,001). Os participantes que receberam calcitriol (HR 0,63; IC 95% 0,50-0,79; P < 0,001) e paricalcitol (HR 0,43; IC 95% 0,29-0,63; P < 0,001) apresentaram menor risco de morte cardiovascular. Além disso, os pacientes em uso de paricalcitol apresentaram maior sobrevida do que aqueles recebendo calcitriol (HR 0,95; IC 95% 0,91-0,99; P < 0,001)<sup>36</sup>. Entretanto, essa como meta-análise apresenta limitações importantes, como a falta de ECR, heterogeneidade e poder limitado dos estudos, não é possível concluir de forma mais consistente que o uso de análogos da vitamina reduz os desfechos de mortalidade por qualquer causa cardiovascular.

O calcitriol pode ser administrado por via oral ou intravenosa, entretanto, a apresentação intravenosa não se encontra mais disponível no Brasil. Há evidências acerca do uso das duas vias de administração<sup>40-41</sup>. Uma meta-análise<sup>39</sup> mostrou superioridade da via intravenosa para supressão do

PTH, porém esse estudo apresentava heterogeneidade significativa, tornando seus resultados questionáveis. Por outro lado, outra meta-análise, que comparou a administração de calcitriol de forma intermitente por via endovenosa ou oral, não mostrou diferenças de efetividade e segurança. Novamente, uma série de limitações foram descritas como problemas metodológicos e tamanho da amostra<sup>41</sup>. Dessa forma, não há diferenças entre elas quanto aos desfechos bioquímicos.

Diante da análise das evidências e em concordância com as diretrizes nacional e internacionais<sup>11-14</sup>, nos pacientes adultos com HPTS à DRC estágios 3 a 5, em pacientes cujos níveis séricos de PTH intacto permanecerem elevados a despeito da correção da hipocalcemia, hiperfosfatemia ou deficiência de vitamina D, o calcitriol via oral deve ser iniciado na dose de 0,5 a 3 µcg/dia.

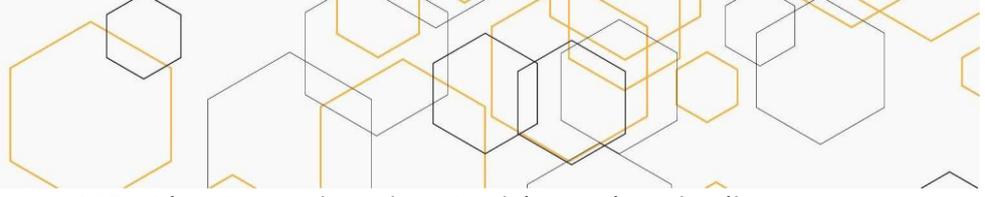
Nos pacientes com DRC submetidos à PTx, pode ser necessário o uso de calcitriol no pós-operatório no caso de desenvolvimento de síndrome da fome óssea.<sup>42-44</sup> O uso desse fármaco já foi avaliado para essa situação específica, demonstrando que os pacientes que receberam calcitriol tiveram hipocalcemia menos grave e necessitaram de menores doses de suplementação com cálcio quando comparados com os pacientes que receberam placebo. Pela gravidade desse quadro, os pacientes submetidos à PTx devem ser adequadamente monitorizados e recomenda-se que o calcitriol seja iniciado, com as doses reguladas conforme os níveis de cálcio total e de fósforo.

#### **7.2.4. Paricalcitol**

O paricalcitol, um análogo seletivo da vitamina D, foi incorporado ao SUS em 2015, sendo contemplado como segunda linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC, em diálise. Na época da sua incorporação, foram analisados três estudos observacionais que avaliaram os desfechos de hospitalização e mortalidade, um estudo clínico e uma revisão sistemática.

O paricalcitol é uma alternativa de tratamento de HPTS para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL e que apresentem hipercalcemia ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento, apesar da dieta e diálise adequadas e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta após 3 meses de tratamento com calcitriol.

Acredita-se que quando o PTH se encontra acima de 500 pg/mL, a chance de resposta ao tratamento é reduzida, devendo ser introduzido medicamento injetável. Como a apresentação intravenosa do calcitriol foi descontinuada, foi revisada a indicação de novos pontos de corte tanto do paricalcitol



como do cinacalcete para pacientes com DRC estágio 5, considerando-se também os níveis de cálcio e fósforo<sup>4,11</sup>.

A ampliação de uso de paricalcitol para o tratamento de pacientes com PTH acima de 300 pg/mL foi avaliada pela Conitec e obteve recomendação final favorável à ampliação conforme Relatório de Recomendação nº 703/2022. Assim, recomenda-se o uso de paricalcitol, na dose de 0,04 a 0,1 ug/kg/dose, em pacientes adultos com HPTS à DRC estágio 5D em que o nível do PTH seja igual ou superior a 300 pg/mL a despeito do uso de quelantes de fósforo, dieta e diálise adequadas e na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia. O paricalcitol também deve ser utilizado por pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia ou necessitem da associação medicamentosa para atingir os níveis alvo de PTH.

### 7.2.5. Cinacalcete

O cinacalcete, um calcimimético, foi incorporado ao SUS em 2015, sendo contemplado como terceira linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC e submetidos à diálise, com nível sérico de PTH acima de 800 pg/mL. Entretanto, diretrizes nacionais e internacionais discordam destas indicações restritas para uso do cinacalcete<sup>11-14</sup>. De acordo com essas diretrizes, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que necessitam de tratamento para redução do nível sérico de PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante de medicamentos, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo. Paricalcitol e cinacalcete não são terapias concorrentes e sim complementares, sendo paricalcitol a primeira opção quando o nível sérico de PTH estiver acima de 300 pg/mL e na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia. No caso do paciente apresentar hipercalcemia ou hiperfosfatemia, cinacalcete seria a primeira opção. Os dois medicamentos podem ser utilizados de forma complementar quando, após três meses de uso de um deles, o nível alvo de PTH entre 150-300 pg/mL não é atingido, se não houver contraindicação ao uso do medicamento complementar (paricalcitol ou cinacalcete) e com dieta, quelante de fósforo e diálise adequados.

A ampliação de uso de cinacalcete para o tratamento de pacientes com DRC 5D e transplantados renais foi avaliada pela Conitec e obteve recomendação final favorável conforme Relatório de Recomendação nº 704/2022. Assim, recomenda-se o uso de cinacalcete, na dose de 30 a 180 mg ao dia, em pacientes adultos com HPTS à DRC estágio 5D em que o nível do PTH esteja igual ou superior a 300 pg/mL na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com nível sérico de PTH acima de 120

pg/mL ou com hipercalcemia, a despeito do uso de quelantes de fósforo, dieta e diálise adequadas, e na ausência de hipocalcemia.

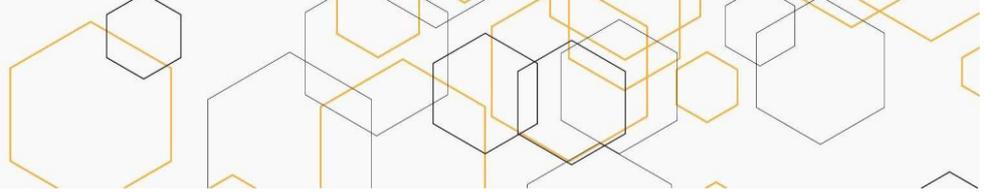
### 7.2.6. Desferroxamina

A desferroxamina (DFO) é um medicamento usado para o diagnóstico e tratamento da intoxicação por alumínio desde 1980. A DFO apresenta elevada afinidade com ferro e alumínio, mobilizando esses metais a partir dos depósitos tissulares e da transferrina. Liga-se ao alumínio formando o composto hidrossolúvel denominado aluminoxamina ( $C_{25}H_{45}AlN_6O_8$ ; peso molecular = 584,6 g/mol), que é passível de remoção através das membranas biológicas e artificiais, como a membrana peritoneal e os capilares para hemodiálise<sup>51-53</sup>.

O uso da DFO como teste diagnóstico para intoxicação óssea por alumínio pode ser feito no caso de suspeita clínica de intoxicação, exposição aguda ou crônica a fontes de alumínio e antes da realização da PTx. O teste consiste em realizar duas coletas de sangue em jejum, para determinação dos níveis séricos de alumínio. As 1ª e 2ª coletas sanguíneas devem ser realizadas antes das 1ª e 2ª sessões de hemodiálise da semana, respectivamente. Após o término da 1ª sessão de hemodiálise, deve ser infundida, via intravenosa, a DFO (5 mg/kg, diluídos em 100 mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%), durante 60 minutos. O resultado do teste é considerado "positivo" quando a diferença (delta) da concentração sérica de alumínio entre as duas dosagens for maior que 50 µg/L<sup>54-56</sup>. Para pacientes em diálise peritoneal, o teste de DFO deve ser realizado também com duas coletas de sangue separadas por intervalo de 5 horas, com a cavidade abdominal vazia<sup>55</sup>. O teste de DFO, interpretado de acordo com os níveis séricos de PTH e estoques de ferro, apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da intoxicação óssea por alumínio<sup>55,57</sup>.

Para o tratamento da intoxicação óssea por alumínio, a dose de DFO recomendada é de 5 mg/kg, a cada 7 dias, ao término da 1ª sessão de hemodiálise da semana, por um período variável de 3 meses a 1 ano, dose cuja efetividade é semelhante às de doses mais elevadas, com a vantagem de ser associada a menos efeitos colaterais<sup>55, 58-61</sup>.

Nos pacientes submetidos à diálise peritoneal, a administração de DFO pode ser feita por via intravenosa ou intraperitoneal, na mesma dose e frequência preconizadas para os pacientes em hemodiálise<sup>55</sup>. A infusão intravenosa deve ser feita lentamente, durante 60 minutos, fora do período de diálise (com a cavidade abdominal vazia). A diálise só deve ser reiniciada após, no mínimo, 5 horas do término da administração do medicamento.



### 7.3. Medicamentos

- Calcitriol: cápsula de 0,25 mcg;
- Carbonato de cálcio: comprimido de 1,250 mg equivalente a 500 mg de cálcio;
- Cinacalcete: comprimido revestido de 30 mg e 60 mg;
- Cloridrato de sevelâmer: comprimido revestido de 800 mg;
- Desferroxamina (DFO): frasco-ampola contendo 500 mg de pó liofilizado para solução injetável.
- Paricalcitol: ampola de 5 mcg/mL contendo 1 mL de solução;

### 7.4. Esquema de administração

- Carbonato de cálcio: A dose deve, preferencialmente, ser dividida em três vezes, e administrada junto com cada refeição contendo fósforo e ajustada de acordo com os níveis de fósforo e cálcio. Recomenda-se início com 500 mg de cálcio, via oral, com aumento conforme a necessidade e tolerância até dose máxima de 2.500 mg de cálcio elementar em crianças (cerca 6.000 mg de carbonato de cálcio) e dose máxima de 2.000 mg de cálcio elementar em adultos (cerca de 5.000 mg de carbonato de cálcio)

- Cloridrato de sevelâmer: A dose inicial recomendada é de 800 a 1600 mg (1 a 2 comprimidos), a qual pode ser administrada a cada refeição, devendo ser ajustada de acordo com o nível de fósforo, visando alvo entre 3,5 e 5,5 mg/dl. É importante seu uso via oral junto com as refeições, duas ou três vezes por dia. A dose pode ser aumentada ou diminuída em um comprimido por refeição em intervalos de quatro semanas. Se valores inferiores a 3,5 mg/dl, deve-se reduzir um comprimido de sevelâmer às refeições. Se valores superiores a 6 mg/dl, deve-se aumentar um comprimido por refeição. A dose máxima recomendada é de 7.200 mg/dia. Deve-se sempre utilizar a menor dose possível com base na dosagem de fósforo sérico.

- Calcitriol: A dose recomendada é de 0,25 mcg duas vezes ao dia. Os níveis de cálcio e fósforo devem ser monitorados a cada 4 semanas.

- Paricalcitol:

**Dose inicial baseada na massa corpórea:** a dose inicial recomendada de paricalcitol é de 0,04 mcg/kg a 0,1 mcg/kg (2,8 – 7 mcg), administrada por via intravenosa, em bolus, em dias alternados, a qualquer momento durante a diálise.

**Dose inicial baseada nos níveis hormonais:** a dose inicial também pode ser calculada pela fórmula abaixo e administrada por via intravenosa em bolus, em dias alternados, a qualquer momento durante a diálise, sendo a dose máxima de 7 mcg:

$$\text{Dose inicial (microgramas)} = \frac{\text{nível basal de PTH intacto (pg/mL)}}{80}$$

**Ajuste da dose:** durante qualquer período de ajuste de dose, o cálcio e fósforo devem ser monitorados mais frequentemente e, se níveis elevados de cálcio e/ou de fósforo forem observados, a dosagem deve ser ajustada até que estes parâmetros sejam normalizados. Se hipercalcemia for observada, a dosagem de paricalcitol deverá ser imediatamente reduzida ou interrompida até que este parâmetro seja normalizado. Em seguida, paricalcitol deve ser reiniciado com uma dose menor. Se o paciente estiver utilizando quelante de fosfato à base de cálcio, a dose deve ser diminuída ou interrompida pelo médico, ou o paciente deve trocar para um quelante de fosfato não cálcico. As doses poderão ser reduzidas quando os níveis do PTH começarem a diminuir em resposta à terapia. Assim, as doses devem ser individualizadas. Se uma resposta satisfatória não for observada, a dose poderá ser elevada de 2 a 4 mcg, em intervalos de duas a quatro semanas. É importante aderir a um regime dietético de suplementação de cálcio e restrição de fósforo. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas da elevação de cálcio.

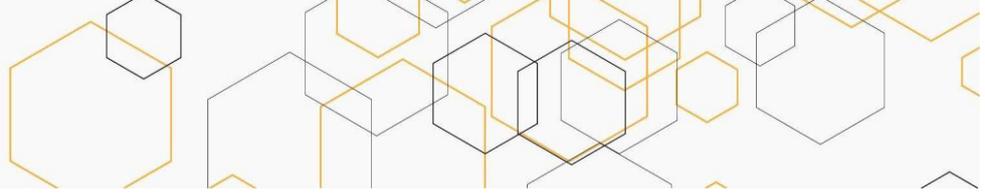
- Cinacalcete: A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia. Cinacalcete deve ser ajustado a cada 2 a 4 semanas até a dose máxima de 180 mg, uma vez ao dia, para atingir um nível sérico de PTH entre 150 pg/mL a 300 pg/mL (15,9 pmol/L a 31,8 pmol/L) no teste do PTH intacto (PTH<sub>i</sub>), em pacientes dialisados. Os valores de PTH devem ser analisados, pelo menos, 12 horas após a dose de cinacalcete. O PTH deve ser monitorado de 1 a 4 semanas após o início ou quando do ajuste de dose de cinacalcete. O PTH deve ser monitorado aproximadamente a cada 1 a 3 meses durante a manutenção. Tanto o PTH<sub>i</sub> como o PTH bio-intacto (PTH<sub>bi</sub>) podem ser utilizados para medir os níveis de PTH; o tratamento com cinacalcete não altera a relação entre o PTH<sub>i</sub> e o PTH<sub>bi</sub>. Durante o ajuste da dose, os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados frequentemente e dentro de 1 semana após o início de cinacalcete ou do ajuste de dose. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico

deve ser medido aproximadamente uma vez por mês. Se os níveis séricos de cálcio caírem abaixo do valor normal, devem ser tomadas medidas apropriadas, incluindo o ajuste da terapia concomitante.

- Desferroxamina:

**Para fins terapêuticos:** DFO deve ser administrada em dose de 5 mg/kg uma vez por semana. Para pacientes com níveis séricos de alumínio, após o teste com DFO, de até 300 ng/mL, deve-se administrar DFO através de infusão intravenosa lenta, durante os últimos 60 minutos de sessão de diálise. Já para pacientes com níveis séricos de alumínio acima de 300 ng/mL, DFO deve ser administrada através de infusão intravenosa lenta, 5 horas antes da sessão de diálise. Após completar os três primeiros meses de tratamento com DFO, acompanhado de um período de “wash-out” (intervalo) de 4 semanas, deve-se realizar um teste de infusão de DFO. Se dois testes de DFO sucessivos, executados com intervalo de 1 mês, resultarem em níveis séricos de alumínio com menos de 50 ng/mL acima do valor basal, não se recomenda tratamento adicional com DFO. Em pacientes sob diálise peritoneal ambulatorial contínua ou sob diálise peritoneal cíclica, deve-se administrar DFO uma vez por semana em dose de 5 mg/kg antes da troca final do dia. A via intraperitoneal é recomendada nesses pacientes, porém, DFO também pode ser administrada por via intramuscular, por infusão intravenosa lenta ou por via subcutânea.

**Para fins diagnósticos:** Recomenda-se o teste de infusão de DFO para acúmulo de alumínio em pacientes com doença renal crônica com níveis séricos de alumínio que excedam a 60 ng/mL, associados a níveis séricos de ferritina acima de 100 ng/mL. Imediatamente antes de iniciar a sessão de hemodiálise, deve-se retirar uma amostra de sangue para determinar o nível sérico basal de alumínio. Durante os últimos 60 minutos da sessão de hemodiálise, administra-se uma dose de 5 mg/kg em infusão intravenosa lenta. No início da próxima sessão (ou seja, 44 horas após a infusão de DFO acima mencionada), retira-se uma segunda amostra de sangue para determinar novamente o nível sérico de alumínio. O teste de DFO é considerado positivo se observado um aumento superior a 150 ng/mL no nível sérico basal de alumínio. O teste negativo, entretanto, não exclui absolutamente o diagnóstico de acúmulo de alumínio.



## 8. MONITORAMENTO

Inexistem estudos que embasem a periodicidade dos exames laboratoriais para monitorização do tratamento. Atualmente, recomenda-se que o monitoramento considere as alterações iniciais (do diagnóstico), no estágio da DRC e no tratamento em uso<sup>2,11</sup>.

Em pacientes com DRC estágio 3, recomenda-se dosar cálcio, fósforo e PTH séricos a cada 6 a 12 meses. Já nos pacientes com DRC estágio 4, recomenda-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada 3 a 6 meses e de PTH a cada 6 a 12 meses. Nos pacientes em estágio 5 não submetidos a TRS, a recomendação é dosar o cálcio e o fósforo no soro a cada 1 a 3 meses e PTH a cada 3 a 6 meses. Nos pacientes com DRC estágio 5 submetidos a TRS, recomendam-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada mês e de PTH a cada 3 meses.

Em pacientes que estejam em tratamento para DMO-DRC e que tenham anormalidades identificadas nos exames iniciais ou de monitoramento, é aconselhável aumentar a frequência desses exames (cálcio e fósforo mensais e PTH a cada 3 meses), para a identificação de resposta ao tratamento e de possíveis efeitos adversos. Nos pacientes submetidos a TRS, o nível sérico de PTH desejado é duas a nove vezes o limite superior do método utilizado (em geral, I PTH entre 150 a 600 pg/mL).

O carbonato de cálcio como quelante intestinal de fósforo deve ser suspenso se houver efeitos colaterais não tolerados pelo paciente, particularmente gastrointestinais, e em casos de hipercalemia. O uso do sevelâmer deve ser suspenso em pacientes que desenvolvam hipofosfatemia ou obstrução intestinal. Sugere-se que os quelantes de fósforo contendo cálcio tenham suas doses reduzidas ou sejam suspensos se o nível sérico de PTH diminuir abaixo de duas vezes o limite superior do método, com preferência ao uso do sevelâmer.

A hipercalemia é a principal complicação do tratamento com análogos de vitamina D, ocorrendo em torno de 15% dos pacientes. Pacientes que estão em uso destes medicamentos e que desenvolvem hipercalemia ou hiperfosfatemia, devem ter sua dose reduzida em 50% ou suspensa. A mesma conduta deve ser tomada se o PTH diminuir abaixo de 150 pg/mL. Ao iniciar qualquer um destes medicamentos, é importante dosar o cálcio e o fósforo nas primeiras 2 a 4 semanas.

Pacientes que estão em uso de cinacalcete devem ter seu cálcio sérico dosado após 1 a 2 semanas do início do tratamento ou após alteração da dose. Nos casos em que ocorra hipocalcemia (cálcio abaixo de 8,4 mg/dL ou abaixo do limite inferior do método utilizado), o cinacalcete deve ter sua dose reduzida em 50% ou ser suspenso, principalmente se houver hipocalcemia grave (cálcio abaixo de 7,5

mg/dL) ou sintomática mesmo que cálcio fique entre 7,5 e 8,4 mg/dL. Para prevenir e tratar a hipocalcemia, deve-se considerar a adição de quelantes de cálcio e análogos da vitamina D, os quais podem corrigir e prevenir hipocalcemia, além de favorecer controle do HPTS com doses menores dos medicamentos. Essa medida pode trazer o benefício de doses menores, com menor custo, maior eficácia e menor risco de efeito colateral com doses maiores. Outra indicação de suspensão desse medicamento é a queda do nível PTH abaixo de 150 pg/mL. Náusea e vômitos são efeitos colaterais comuns relacionados ao uso de cinacalcete, principalmente no início da terapia. Sugere-se que o medicamento seja administrado após a refeição principal. Recomenda-se cautela com uso de antieméticos, incluindo metoclopramida, já que podem causar prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma em pacientes com cardiopatia.

A DFO está associada ao aumento da incidência de mucormicose. Além disso, são descritos neurotoxicidade visual e auditiva, distúrbios gastrintestinais, hipotensão e anafilaxia. Por essas razões, os pacientes que forem submetidos a esse tratamento devem ter avaliações oftalmológicas e otorrinolaringológicas antes do início do tratamento e anualmente.

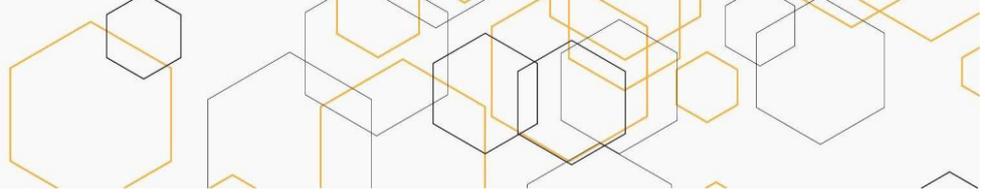
## 9. GESTÃO E CONTROLE

Pacientes com DMO-DRC devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

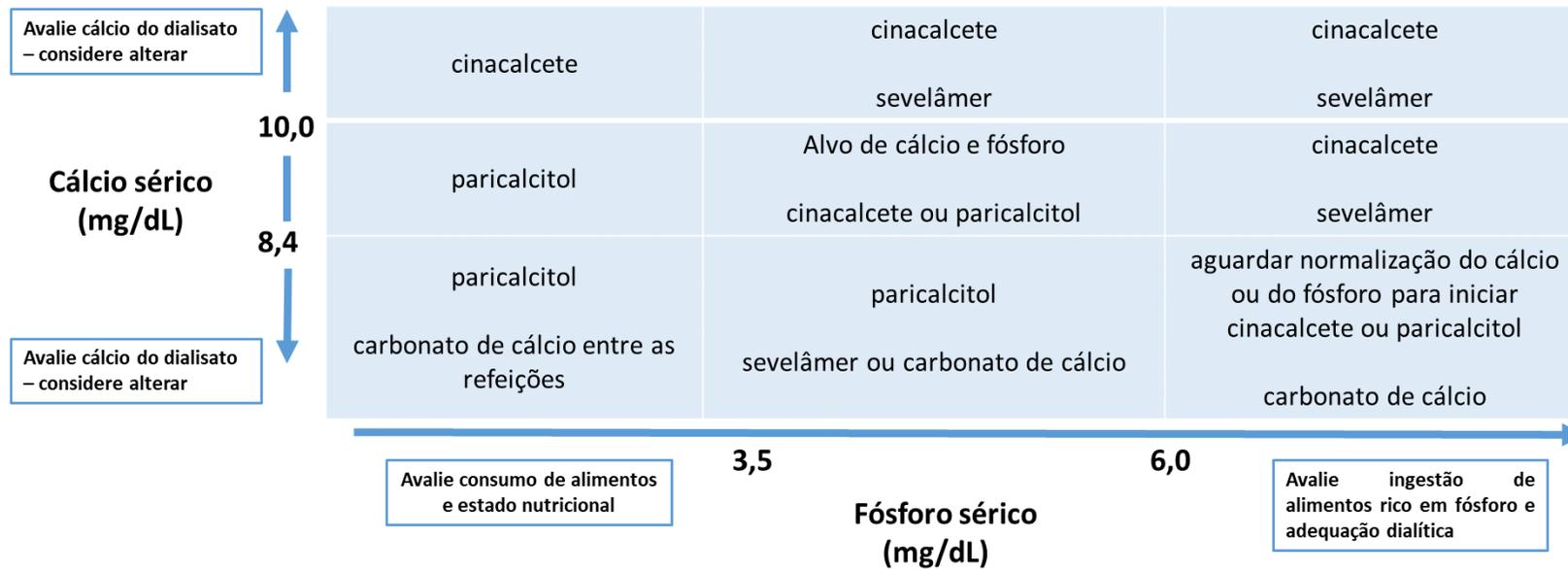


## 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 11. FLUXO DE TRATAMENTO

O fluxo de tratamento da hiperfosfatemia e do HPTS secundário à DRC em pacientes em diálise e com PTH acima de 300 pg/mL, de acordo com os níveis de cálcio e fósforo está representado na **Figura 1**.



**Figura 1.** Fluxograma de tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica de acordo com os níveis de cálcio e fósforo.

## 12. REFERÊNCIAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.
4. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>
5. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD ? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281. PMID: 21030968.
6. Maeda A. et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). *Proc Natl Acad Sci U S A. United States*, v.110, p.5864-9, 2013.
7. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2019 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014; 186(3):E123-142.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2015. Disponível em: [gradepro.org](http://www.gradepro.org).
11. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).
12. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1–23
13. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(3):247–288 doi: 10.1111/1744-9987.12058
14. Lucca LJ, Moyses RMA, Hernandez FR, Gueiros JEB. CKD-MBD diagnosis: biochemical abnormalities. *Braz. J. Nephrol.* 43 (4 Suppl 1) • 2021 • <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S102>
15. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 3:57-61.
16. Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):701-8.
17. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315(3):157-61.

18. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.* 1989;36(5):897-903.
19. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD006023.
20. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int.* 1999;55(1):299-307.
21. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelâmer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(12):2907-14.
22. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(9):2303-10.
23. Chen N, Wu X, Ding X, Mei C, Fu P, Jiang G, et al. Sevelâmer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):152-60.
24. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, Rezabek MS, Balwit JM. Meta-analysis of the effect of sevelâmer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther.* 2003;10(2):133-45.
25. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology.* 1994;192(3):625-30.
26. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1253-60.
27. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology.* 1980;137(3):609-16.
28. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelâmer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-5
29. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:232.
30. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder JC et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD006023. DOI: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
31. Phannajit J, Wonghakaao N, Takkavatakarn K, Asawavichienjinda T, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol.* 2021 Jun 1. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3. Epub ahead of print. PMID: 34061337.

32. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013;17(14):88. doi: 10.1186/1471-2369-14-88
33. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, Budoff MJ, Nissenson AR, Sprague SM, et al. Association of relatively low serum parathyroid hormone with malnutrition-inflammation complex and survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010;20:243–254. doi: 10.1053/j.jrn.2009.10.006.
34. Figueiredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):4-11.
35. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD008175. doi:10.1002/14651858.CD008175.
36. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):840-53.
37. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1986;26(4):185-91.
38. Tonelli M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: nothing new under the sun. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):880-1.
39. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol*. 2013;14:199.
40. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int*. 1994;45(6):1710-21.
41. Haiyang Zhou, Chenggang Xu. Comparison of intermittent intravenous and oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2009;71(3):276-85.
42. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(5):759-62.
43. Rocha LA, Neves MC, Montenegro FLM. Paratireoidectomia na doença renal crônica *J Bras Nefrol*. 2021;43(4 Suppl 1):669-73.
44. Clair F, Leenhardt L, Bourdeau A, Zingraff J, Robert D, Dubost C, et al. Effect of calcitriol in the control of plasma calcium after parathyroidectomy. A placebo-controlled, double-blind study in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 1987;46(1):18-22.
45. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020;15(5):e0233705.
46. Zhang Q, Li M, You L, et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48070. doi:10.1371/journal.pone.0048070
47. Li D, Shao L, Zhou H, Jiang W, Zhang W, Xu Y. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral

48. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254.pub2. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25490118.
49. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3):321-330. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.439. Epub 2020 May 28. PMID: 32475604.
50. Rocha LA, Neves MC, Montenegro FLM. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Parathyroidectomy in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2011;33(Suppl):669-673. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S112>
51. Ackrill P et al. Successful removal of aluminum from patients with dialysis encephalopathy. *Lancet.* 1980 Sep 27;2(8196):692-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92728-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92728-2)
52. Molitoris BA, Alfrey AC, Alfrey PS, Miller NL. Rapid removal of DFO-chelated aluminum during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int.* 1988 Jul;34(1):98-101.
53. Hercz G, Salusky IB, Norris KC, Fine RN, Coburn JW. Aluminum removal by peritoneal dialysis: intravenous vs. intraperitoneal deferoxamine. *Kidney Int.* 1986 Dec;30(6):944-8.
54. Barreto FC, Araújo SMHA. Aluminium intoxication in chronic kidney disease. *Braz J Nephrol.* 2011;33(Suppl 1):21-5. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000500006664>
55. Oliveira RB, Barreto FC, Nunes LA, Custódio MR. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders- Aluminum Intoxication in Chronic Kidney Disease. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2021;43(4 Suppl. 1):660-664
56. D'Haese PC et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant.* 1995 Oct;10(10):1874-84.
57. Verpooten GA et al. Pharmacokinetics of aluminexamine and ferrioxamine and dose finding of desferrioxamine in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1992 Jan 1;7(9):931-8
58. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simões J, De Broe ME. Low-dose (5mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Jan 1;11(1):125-32. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.1.125>
59. Canteros A, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata J. Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Jun 1;13(6):1538-42. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.6.153827>.
60. Kan W-C, Chien C-C, Wu C-C, Su S-B, Hwang J-C, Wang H-Y. Comparison of low-dose deferoxamine versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 May;25(5):1604-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp>
61. Diagnosis and treatment of aluminum overload in endstage renal failure patients. Consensus Conference. Paris, France, 27 June 1992. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8 Suppl 1:1-54.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### CALCITRIOL, PARICALCITOL, CINACALCETE, SEVELÂMÉR E DESFERROXAMINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos calcitriol, paricalcitol, cinacalcete, desferroxamina e sevelâmer, indicados para o tratamento do Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- normalização dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo;
- redução nos níveis de fósforo no sangue;
- melhora dos sintomas da doença;
- redução de necessidade de retirada da glândula paratireoide;
- redução do risco de fraturas e incidência de eventos cardiovasculares;
- para a desferroxamina: regressão dos sinais e sintomas de intoxicação por alumínio.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- a segurança para o uso dos medicamentos calcitriol, paricalcitol e cinacalcete durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto que podem ser excretado pelo leite materno;
- efeitos adversos do calcitriol e paricalcitol: aumento dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náusea, vômitos, cansaço e fraqueza. Alguns efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição do desejo sexual, irritabilidade, coceiras, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo no sangue, aumento do colesterol, aumento das enzimas do fígado ALT e AST, perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose, que é o sintoma mais raro.
- efeitos adversos do cinacalcete: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, prisão de ventre, reações de hipersensibilidade, problemas na pele, dores musculares, diminuição ou falta de apetite,



convulsões, tonturas, dormências, dor de cabeça, pressão baixa, infecção respiratória, falta de ar, tosse, agravamento da insuficiência cardíaca, diminuição do cálcio e aumento do potássio no sangue.

- efeitos adversos da desferroxamina: reações no local de aplicação da injeção (dor, inchaço, coceira, vermelhidão), urina escura, vermelhidão da pele, coceira, reações alérgicas, visão borrada, catarata, zumbidos, tontura, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, cãibra nas pernas, aumento dos batimentos do coração, febre, retardo no crescimento (em pacientes que começam tratamento antes dos 3 anos de vida), distúrbio renal e suscetibilidade a infecções.

- efeitos adversos do sevelâmer: diarreia, vômitos, náusea, gases, má digestão, azia, aumento ou diminuição da pressão arterial, tosse, dor de cabeça, infecções e dor.

- medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco,

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei sendo atendido, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

( ) calcitriol ( ) paricalcitol ( ) cinacalcete ( ) desferroxamina ( ) sevelâmer

|   |  |       |     |
|---|--|-------|-----|
| Local:  |  | Data: |     |
| Nome do paciente:                                       |  |       |     |
| Cartão Nacional de Saúde:                               |  |       |     |
| Nome do responsável legal:                              |  |       |     |
| Documento de identificação do responsável legal:        |  |       |     |
| _____<br>Assinatura do paciente ou do responsável legal |  |       |     |
| Médico responsável:                                     |  | CRM:  | UF: |
| _____<br>Assinatura e carimbo do médico<br>Data: _____  |  |       |     |

## **1. Escopo e finalidade da Diretriz**

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

Para a elaboração deste relatório foi realizada uma reunião de escopo no dia 31/05/2021 com a participação de membros do Grupo Elaborador e do Comitê Gestor. Nesta reunião foram apresentados os conceitos principais de um PCDT, quais os passos necessários para a elaboração, objetivo da reunião de escopo e as portarias e documentos que orientam a elaboração de PCDTs. Foi descrito o panorama geral do DMO-DRC e as informações detalhadas sobre os pontos da diretriz vigente à época (Portaria SAS/MS nº 801, de 15 de abril de 2017) e aspectos que necessitavam de alterações, entre eles a adequação dos códigos da CID-10 atendidos pelo PCDT, adequação do diagnóstico e do tratamento, em especial, a ampliação do uso dos medicamentos paricalcitol, cinacalcete e sevelâmer.

## **2. Equipe de elaboração e partes interessadas**

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

## **3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**

A proposta de atualização do PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica foi apresentada na 95ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em novembro de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria Especial

#### 4. Busca da evidência

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>1</sup>, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)<sup>2</sup>.

Para cada dúvida clínica, foi elaborada uma pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO. Para cada uma destas questões, procedeu-se com busca estruturada nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via Pubmed, *Excerpta medica database* (EMBASE) via Elsevier, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* via Cochrane Library (CENTRAL), Biblioteca Virtual de Saúde, Epistemonikos e NICE. Também foram realizadas buscas em repositórios de diretrizes clínicas para identificar possíveis atualizações no que diz respeito ao cuidado de pacientes com DMO-DRC.

Para responder cada questão foram utilizadas as seguintes metodologias: 1) revisões sistemáticas *novas*; 2) atualização de revisões sistemáticas existentes; e 3) adoção e/ou adaptação de diretrizes existentes.

A seleção dos artigos foi realizada conforme critérios de elegibilidade pré-estabelecidos para cada uma das perguntas. De forma geral, foram selecionadas as revisões sistemáticas com metanálise (RSMA) e, na ausência de RSMA de qualidade, os ensaios clínicos randomizados (ECR).

As revisões sistemáticas foram avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR-II.<sup>3</sup> Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Risk of Bias*, proposta pela Cochrane (ROB 2.0).<sup>4</sup> Para a extração de dados, foi utilizada uma ficha de extração padronizada e desenvolvida pelo grupo elaborador. A estimativa do efeito de desfechos dicotômicos entre os grupos foi analisada utilizando a medida de risco relativo (RR) e para variáveis contínuas, foi utilizada a diferença padronizada das médias (*standardized mean difference – SMD*). O tipo de análise (aleatória/fixa) foi decidido de acordo com a heterogeneidade da amostra. Para amostras homogêneas, foi conduzida uma análise de efeitos fixos, enquanto que para amostras heterogêneas foi realizada uma análise de



efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran, complementado com I<sup>2</sup>. Nós consideramos que a amostra era homogênea para um valor de  $p \geq 0,05$  no teste Q e valor de  $I^2 \leq 25\%$ . Gráficos de floresta (*forest plot*) foram usados para representação gráfica de dados. Testes mostrados na área à esquerda mostram uma redução no risco ou menor SMD com a intervenção experimental, enquanto aqueles à direita mostram um aumento em risco ou maior SMD com a intervenção. O efeito geral da análise foi testado com o teste Z. Além do tamanho do efeito para SMD, a interpretação da magnitude da SMD seguiu o definido por Cohen, sendo um efeito pequeno - SMD = 0,2; efeito moderado - SMD = 0,5; efeito grande - SMD = 0,8. Todas as estatísticas individuais e globais foram calculadas com um nível de significância  $\alpha = 0,05$  e confiança de 95 %. Todas as análises foram realizadas no RevMan versão 5.4.<sup>5</sup> Todas as avaliações foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, com eventuais discordâncias sendo resolvidas mediante consulta a um terceiro avaliador.

Após a síntese dos achados, utilizou-se o sistema GRADE para a avaliação da certeza da evidência. Dessa forma, foram elaboradas tabelas de perfil de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão. A interpretação dos níveis de evidência de acordo com o GRADE é apresentada no Quadro A.

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

| Nível           | Definição   | Implicações  |
|-----------------|---|--|
| <b>Alto</b>     | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.                            |
| <b>Moderado</b> | Há confiança moderada no efeito estimado.                                     | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| <b>Baixo</b>    | A confiança no efeito é limitada.   | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.              |

|                    |   |  |
|--------------------|---|--|
| <b>Muito baixo</b> | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada.<br>Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta. |
|--------------------|---|--|

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

#### 4.1. Desenvolvimento da recomendação

Após a síntese das evidências, duas reuniões de recomendações foram realizadas nos dias 06 e 10 de dezembro de 2021 com o painel de especialistas. Para a elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, balanço dos riscos e benefícios, avaliação da certeza da evidência, custos, e aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Quadro B). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, foram documentadas ao longo do texto.

Quadro B. Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

| <b>Público-alvo</b>           | <b>Forte</b>   | <b>Condicional</b>   |
|-------------------------------|--|--|
| <b>Gestores</b>               | A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações  | É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.  |
| <b>Pacientes</b>              | A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação | Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.                                 |
| <b>Profissionais da saúde</b> | A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.  | O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências. |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

## 5. Recomendações

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

### **QUESTÃO 1: Devemos utilizar a dosagem de 25-hidroxivitamina D para o diagnóstico de insuficiência ou deficiência de vitamina D em pacientes com DRC?**

**Recomendação 1:** Sugerimos realizar dosagens de 25 (OH) D (calcidiol) em pacientes com DRC estágios 3 a 5D para determinar o valor basal e acompanhar os níveis após o uso de intervenções terapêuticas. (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com DRC estágios 2 a 5D

**Intervenção:** Dosagem de 25-hidroxivitamina D

**Comparador:** Seguimento clínico sem intervenção

**Desfechos:** Níveis de 25-hidroxivitamina D, calcemia, fosfatemia e PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

### **Métodos e resultados da busca:**

Para essa questão não foi realizada busca sistemática da literatura. Foi adotada a recomendação que consta no *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD)*.<sup>6</sup>

### **Resumo das evidências:**

O Grupo de Trabalho elaborador do KDIGO 2017<sup>6</sup> reconheceu que há informações emergentes sobre o potencial papel da deficiência e insuficiência de vitamina D na patogênese ou agravamento de doenças múltiplas. Além disso, a deficiência e a insuficiência de vitamina D podem ter um papel na patogênese do hiperparatireoidismo (HPT). Os riscos potenciais de reposição de vitamina D são

mínimos e, portanto, apesar do benefício incerto, o Grupo de Trabalho considerou que a dosagem de vitamina D pode ser benéfica.

A prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D varia de acordo com a definição usada. A maioria dos estudos define deficiência como valores séricos de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) abaixo de 15 ng/mL (25 nmol/L) e insuficiência como valores entre 15 e 30 ng/mL (50–80 nmol/L)<sup>7-8</sup>. No entanto, não há consenso sobre quais seriam os níveis "adequados" ou tóxicos de vitamina D.<sup>9</sup> Acredita-se que um nível normal de vitamina D é aquele que está associado a um nível sérico normal de PTH na população em geral. Outra definição é o nível acima do qual não há redução recíproca adicional no PTH sérico após a suplementação de vitamina D.<sup>10-11</sup> Numerosas publicações encontraram associações entre deficiência de vitamina D e diferentes doenças.<sup>12</sup> Na população em geral.<sup>13-14</sup> e em pacientes com DRC. Há uma associação de baixos níveis de 25-hidroxivitamina D com mortalidade.

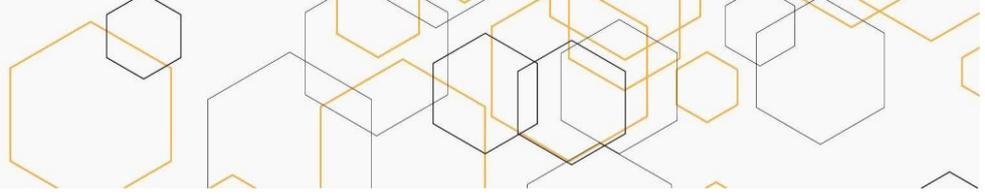
Um estudo prospectivo randomizado controlado (ECR) na população em geral mostrou que a suplementação de vitamina D reduz o risco de câncer.<sup>15</sup> No entanto, não há dados mostrando que a reposição de vitamina D em um nível específico de 25-hidroxivitamina D reduz a mortalidade.

Atualmente, definir metas específicas ou limites é provavelmente prematuro. Em particular, usar nível sérico normal de paratormônio (PTH) como critério de adequação de vitamina D na DRC é complexo devido aos múltiplos fatores que afetam a síntese, secreção, resposta do tecido alvo e eliminação do PTH na DRC. Estudos em pacientes com DRC e na população em geral mostram ampla deficiência de vitamina D. De acordo com algumas definições, quase 50% dos estudos envolvem pacientes que apresentam níveis abaixo do ideal. Em pacientes com DRC estágios 3–4, há relatos de níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D em pacientes com estágios mais avançados de DRC.<sup>16-17</sup>

A definição de qual nível de vitamina D representa a suficiência é continuamente debatida. Não há dados de que a presença ou ausência de DRC alteraria os níveis recomendados. A decisão de dosar, quando dosar, frequência da dosagem, e qual o nível alvo da vitamina D precisa ser individualizada. Em pacientes com DRC estágios 3 e 4, a deficiência de vitamina D pode ser uma causa subjacente de PTH elevado e, portanto, há uma justificativa para dosar e suplementar a vitamina D nesta população, embora esta abordagem não tenha sido testada em um ECR.

**QUESTÃO 2: Devemos utilizar a dosagem de fosfatase alcalina para o diagnóstico de DMO em pacientes com DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos monitorar os níveis séricos da atividade da fosfatase alcalina a partir



da DRC estágio 3A em adultos e estágio 2 em crianças. (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com DRC estágios 2 a 5D

**Intervenção:** Dosagem de fosfatase alcalina

**Comparador:** Dosagem de PTH apenas

**Desfechos:** Níveis de 25-hidroxivitamina D, calcemia, fosfatemia e PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

## Métodos e resultados da busca:

Para essa questão, não foi realizada busca sistemática da literatura. Essa recomendação já constava no PCDT anterior<sup>18</sup> e foi mantida.

## Resumo das evidências:

A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima que remove o fosfato de proteínas e nucleotídeos, funcionando de forma ideal em pH alcalino e encontrada em todo o corpo na forma de isoenzimas que são exclusivas do tecido de origem. Os níveis elevados de FA geralmente são devidos a uma função hepática anormal (nesse caso, outros testes de função hepática também são anormais), um aumento da atividade óssea ou metástases ósseas. Além disso, podem estar elevados em HPT primário e secundário e doença de Paget.

A mensuração da FA no diagnóstico e avaliação de DMO-DRC pode ser usada como um teste adjunto, mas se os valores forem altos, então os testes de função hepática devem ser verificados. A FA pode ser usada como um teste de rotina para acompanhar a resposta à terapia ou determinar o status de remodelação óssea quando a interpretação do PTH não está clara. O uso da FA porção óssea forneceria informações adicionais e mais específicas, porém não está prontamente disponível.

Níveis séricos elevados de FA foram reconhecidos como uma variável possivelmente independente associada ao aumento no risco relativo (RR) de mortalidade em pacientes com DRC estágio 5D.<sup>16-17</sup> Regidor e colaboradores (2008)<sup>16</sup> descreveram associação entre níveis séricos de FA e mortalidade em pacientes prevalentes em HD, além de curvas em forma de U ou J para cálcio, fósforo e PTH, ressaltando ainda mais a complexidade das relações dessas anormalidades laboratoriais com esses desfechos. Altos níveis de FA estão associados à mortalidade, porém não há evidências de que a

### Considerações gerais e para implementação:

- Na DRC estágios 4 a 5D: para a atividade da fosfatase alcalina, indica-se a dosagem a cada 12 meses ou mais frequentemente na presença de PTH elevado. Em pacientes com DRC3 estágios A a 5D, sugerimos que as dosagens de PTH sérico ou fosfatase alcalina óssea específica sejam usadas para avaliar a doença óssea porque valores marcadamente altos ou baixos predizem a renovação óssea subjacente.
- Os especialistas consideraram que a mensuração da FA no diagnóstico e avaliação de DMO-DRC pode ser usada como um teste adjunto ao PTH, mas se os valores forem altos, os testes de função hepática devem ser verificados. A FA pode ser usada como um teste de rotina para acompanhar a resposta à terapia ou determinar o status de remodelação óssea.

### **QUESTÃO 3: Devemos utilizar quelantes de fósforo à base de cálcio para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia e DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar quelantes à base de cálcio para o tratamento da hiperfosfatemia secundária à DRC. (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com DRC estágios 2 a 5D (critérios diagnósticos de DRC)

**Intervenção:** Quelantes de fósforo à base de cálcio (carbonato ou acetato de cálcio)

**Comparador:** Seguimento clínico sem intervenção ou placebo

**Desfechos:** calcemia, fosfatemia e PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), calcificação vascular, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e fraturas ósseas.

### Métodos e resultados da busca:

Para essa questão não foi realizada busca sistemática da literatura. Essa recomendação já constava no PCDT anterior e foi mantida.

### Resumo das evidências:

Entre os quelantes de fósforo contendo cálcio, o carbonato de cálcio é o mais utilizado como primeira escolha. Ele quelata o fósforo oriundo da dieta na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos quelantes à base de cálcio é que podem resultar em sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise.<sup>19-22</sup>

Em uma meta-análise da Cochrane, o uso de carbonato de cálcio diminuiu o fósforo quando comparado com o uso de placebo em média em 0,82 mg/dL (IC95%: -1,24 a -0,4). Além disso, o uso desses medicamentos elevou o cálcio em média em 0,52 mg/dL (IC 95%: 0,13 a 0,91). Esses resultados foram semelhantes a outras preparações de quelante à base de cálcio.<sup>23</sup>

### Considerações gerais e para implementação:

De acordo com o painel de especialistas, os critérios de inclusão são:

- DRC estágio 3 a 5 com fósforo acima de 4,5 mg/dL sem hipercalemia e sem calcificação vascular ou;
- DRC estágio 5D com fósforo acima de 5,5 mg/dL sem hipercalemia e sem calcificação vascular e com PTH acima de 300 pg/mL.

#### **QUESTÃO 4: Devemos utilizar sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia secundária à DRC. (Recomendação forte, certeza da evidência moderada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC estágios 3 a 5D

**Intervenção:** Sevelâmer

**Comparador:** Seguimento clínico com tratamento padrão (carbonato ou acetato de cálcio)

**Desfechos:** Calcemia, fosfatemia e PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), calcificação vascular, fraturas ósseas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

### Métodos e resultados da busca:

Foi conduzida uma busca nas bases de dados *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), Medline (PubMed), Epistemonikos e NICE até 19 de agosto de 2021. A busca resultou em 2.177 referências, das quais 291 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 1.886 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos. Foram identificadas 14 revisões sistemáticas sobre o tema. Por fim, uma revisão sistemática (RS) foi incluída para a síntese de evidências. A RS elaborada por Phannajit et al (2021)<sup>24</sup>, publicada na *Journal of Nephrology*, teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia dos quelantes de fósforo no manejo da hiperfosfatemia de pacientes com DRC dialítica e não dialítica quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo, desfechos clínicos de eficácia e eventos adversos. Foram incluídos 127 ECR e 20.215 pacientes, sendo que 64 estudos avaliaram o uso de sevelâmer e destes, 36 utilizaram como comparador quelantes a base de cálcio. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca está disponível no Relatório de Recomendação nº 705/2022.

### Resumo das evidências:

O cloridrato de sevelâmer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio. Como não é absorvido no intestino, é uma alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com esse medicamento foram, na sua maioria, realizados em pacientes em TRS.

Como principais achados em Phannajit et al.<sup>26</sup>, o tratamento com sevelâmer foi associado com a redução da mortalidade por todas as causas em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,594; IC 95% 0,363 a 0,972; p = 0,038). Além disso, o uso de sevelâmer foi considerado fator de proteção para a ocorrência de hipercalemia quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,29; IC 95% 0,19 a 0,45; p < 0,00001) e foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264 a 0,794; p = 0,005). Na mesma revisão sistemática, foi demonstrado que o sevelâmer também reduziu a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD -0,254; IC 95% -0,420 a -0,088; p = 0,003).

### Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que a principal diferença entre a intervenção avaliada e a tecnologia já disponível no SUS é a sua ampliação de uso, de modo que o medicamento passe a ser primeira linha para pacientes em diálise com fósforo acima de 5,5 mg/dL por associar-se a menor risco de óbito quando comparado aos quelantes a base de cálcio. Também foi ressaltado que outros

quelantes de fósforo não a base de cálcio, como lanthanum, e a base de ferro ou magnésio não possuem registro no Brasil e não são fabricados no país.

## Considerações gerais e para implementação:

Crianças e Adolescentes:

- DRC estágios 2 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária e com cálcio sérico corrigido para albumina normal ou acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;
- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina normal ou acima do normal, com ou sem uso de quelantes à base de cálcio.

Adultos:

- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL ou;
- DRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL;
- É indicado que os níveis de cálcio e fósforo sejam medidos mensalmente e os níveis de PTH trimestralmente nos pacientes com DRC estágio 5D.

## Perfil de evidências:

A Tabela A apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos: mortalidade por todas as causas, mortalidade por causas cardiovasculares, nível sérico de fósforo, hospitalização, nível sérico de cálcio, nível sérico de PTH, calcificação vascular, eventos cardíacos e eventos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, constipação) e hipercalcemia.

**Tabela A. Avaliação da certeza da evidência do uso de sevelâmer em pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC.**

| Avaliação da Certeza                           |                               |                        |                    |                    |                    |                      | Efeito                      |  | Certeza          | Importância |
|--|-------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº dos estudos                                 | Delineamento do estudo        | Risco de viés          | Inconsistência     | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Relativo (IC 95%)           | Absoluto (IC 95%)                                  |                  |             |
| <b>Mortalidade por todas as causas</b>         |                               |                        |                    |                    |                    |                      |                             |  |                  |             |
| 5421 participantes                             | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave          | não grave          | nenhum               | RR 0.594 (0.363 para 0.972) | 1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)        | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | CRÍTICO     |
| <b>Mortalidade por causas cardiovasculares</b> |                               |                        |                    |                    |                    |                      |                             |  |                  |             |
| 3131 participantes                             | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>c</sup> | não grave          | grave <sup>d</sup> | nenhum               | RR 0.465 (0.112 para 1.937) | 0 menos por 1.000 (de 2 menos para 0 menos)        | ⊕⊕○○<br>Baixa    | CRÍTICO     |
| <b>Nível sérico de Fósforo</b>                 |                               |                        |                    |                    |                    |                      |                             |  |                  |             |
| 8764 participantes                             | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>e</sup> | não grave          | não grave          | nenhum               | -                           | DMP 0.113 menor (0.343 menor para 0.118 mais alto) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | CRÍTICO     |

**Hospitalização**

| Avaliação da Certeza |                               |                        |                    |                    |            |                      | Efeito                      |   | Certeza          | Importância |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------------------|---|------------------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delineamento do estudo        | Risco de viés          | Inconsistência     | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Relativo (IC 95%)           | Absoluto (IC 95%)                           |                  |             |
| 1029 participantes   | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>f</sup> | não grave          | não grave  | nenhum               | RR 0.458 (0.264 para 0.794) | 0 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | CRÍTICO     |

#### Nível sérico de Cálcio

|                    |                               |                        |                    |           |           |        |   |  |                  |            |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|---|--|------------------|------------|
| 7397 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>g</sup> | não grave | não grave | nenhum | - | DMP 0.985 menor (1.262 menor para 0.709 menor) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | IMPORTANTE |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|---|--|------------------|------------|

#### Nível sérico de PTH

|                    |                               |                        |                    |           |                    |        |   |  |               |            |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|---|--|---------------|------------|
| 7208 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>h</sup> | não grave | grave <sup>d</sup> | nenhum | - | DMP 0.014 menor (0.446 menor para 0.418 mais alto) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|---|--|---------------|------------|

#### Calcificação vascular

|                    |                               |                        |                    |           |           |        |   |   |                  |            |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|---|---|------------------|------------|
| 1016 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>i</sup> | não grave | não grave | nenhum | - | DMP 0.254 menor (0.42 menor para 0.088) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | IMPORTANTE |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|---|---|------------------|------------|

| Avaliação da Certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |         |             |
|                      | s                     |               |                |                    |            |                      |                   | menor)            |         |             |

**Eventos cardíacos**

|                    |                               |                        |                    |           |                    |        |                             |   |               |            |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----------------------------|---|---------------|------------|
| 3993 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | grave <sup>j</sup> | não grave | grave <sup>d</sup> | nenhum | RR 0.462 (0.162 para 1.315) | 0 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----------------------------|---|---------------|------------|

**Eventos gastrointestinais: náuseas**

|                   |                               |                        |           |           |                    |        |                          |   |                  |                |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------------|---|------------------|----------------|
| 305 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>d</sup> | nenhum | RR 0.84 (0.48 para 1.49) | 1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------------|---|------------------|----------------|

**Eventos gastrointestinais: vômitos**

|                   |                               |                        |           |           |                      |        |                          |   |                  |                |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|----------------------|--------|--------------------------|---|------------------|----------------|
| 203 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>d,k</sup> | nenhum | RR 1.03 (0.57 para 1.86) | 1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|----------------------|--------|--------------------------|---|------------------|----------------|

**Eventos gastrointestinais: diarreia**

| Avaliação da Certeza |                               |                        |                |                    |                      |                      | Efeito                   |   | Certeza          | Importância    |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|---|------------------|----------------|
| Nº dos estudos       | Delineamento do estudo        | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão           | Outras considerações | Relativo (IC 95%)        | Absoluto (IC 95%)                           |                  |                |
| 255 participantes    | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>d,k</sup> | nenhum               | RR 1.03 (0.55 para 1.91) | 1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |

#### Eventos gastrointestinais: constipação

|                    |                               |                        |           |           |                    |        |                          |   |                  |                |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------------|---|------------------|----------------|
| 2542 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>d</sup> | nenhum | RR 1.51 (0.38 para 6.02) | 2 menos por 1.000 (de 6 menos para 0 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------------|---|------------------|----------------|

#### Hipercalemia

|                    |                               |                        |           |           |           |        |                          |   |              |            |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------------------|---|--------------|------------|
| 3918 participantes | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum | RR 0.29 (0.19 para 0.45) | 0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos) | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | IMPORTANTE |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------------------|---|--------------|------------|

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

#### Explicações:

- De acordo com a Escala de Jadad, a maioria dos estudos foi considerada de boa qualidade, apresentando baixo risco de viés (score de 3-5);
- Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 69,3\%$ ); análise por subgrupos;
- Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 84,45\%$ ); análise por subgrupos;
- Ampla intervalo de confiança (IC95%) em torno da estimativa de efeito, incluindo a nulidade, sendo impreciso em relação a risco ou benefício;
- Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 94,15\%$ ); análise por subgrupos;
- Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 80,52\%$ );

- g. Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 94,06\%$ );
- h. Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 95,84\%$ );
- i. Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 78,99\%$ );
- j. Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 68,35\%$ );
- k. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos).

## Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

A Tabela B apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia e DRC baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela B. Processo de tomada de decisão referente ao uso de sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia e DRC.

| Item da EtD                             | Julgamento dos painelistas | Justificativa   |
|---|----------------------------|---|
| <b>Benefícios:</b>                      | Grande                     | Sevelâmer reduziu a mortalidade por todas as causas, a taxa de hospitalização e os níveis de calcificação vascular. Como principais achados, sevelâmer reduziu a mortalidade por todas as causas (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio). Sevelâmer foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005). Sevelâmer também reduziu significativamente a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003). |
| <b>Riscos:</b>                          | Trivial                    | Unanimidade entre os painelistas de que não houve eventos adversos importantes relacionados à intervenção   |
| <b>Balanco dos riscos e benefícios:</b> | Favorece a intervenção     | Unanimidade entre os painelistas de que não houve diferença estatística entre os grupos para eventos adversos e que a intervenção demonstrou efeito protetor para desfechos importantes.  |
| <b>Certeza da evidência:</b>            | Moderada                   | Os painelistas consideraram as evidências para a maioria dos desfechos como moderada. Nível sérico de PTH e eventos cardíacos como baixa e um foi julgado como alta (hipercalcemia).  |
| <b>Custos:</b>                          | Custo moderado             | Todos os especialistas consideraram o aumento do custo em relação ao comparador. A análise mostrou que o uso de sevelâmer resulta em um custo incremental de R\$ 1.164,00 ao ano. Para os especialistas, com a ampliação do uso do cinacalcete, os pacientes apresentarão menos hiperfosfatemia e talvez a indicação do uso do sevelâmer seja menor do que foi estimada para o cálculo do IO  |
| <b>Custo Efetividade:</b>               | Favorece a intervenção     | Os especialistas consideraram o valor por morte evitada. Ademais, em análise econômica detalhada no Relatório   |

| Item da EtD                           | Julgamento dos painelistas | Justificativa  |
|---------------------------------------|----------------------------|--|
|                                       |                            | de Recomendação nº 705/2022, observou-se que a custo-efetividade do sevelâmer em comparação aos quelantes à base de cálcio foi de R\$ 3.195,00 para o sevelâmer e R\$ 419,00 para o carbonato de cálcio.   |
| <b>Aceitabilidade:</b>                | Sim                        | - Alinhamento do Brasil com as recomendações do KDIGO 2017, Sociedades Canadense, Britânica, Japonesa e Brasileira de Nefrologia;<br>- Possibilidade de diminuir a mortalidade no Brasil dos pacientes com DRC em diálise;<br>-Pela perspectiva do paciente, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas. |
| <b>Viabilidade de implementação :</b> | Sim                        | Tendo em vista que o tratamento para hiperfosfatemia já é ofertado pelo SUS, as questões de implementação já estão consolidadas. O painel de especialistas considerou que o sevelêmer já é um medicamento disponível no SUS e apresenta evidências de efetividade e segurança quando utilizado em pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC.   |
| <b>Outras considerações</b>           | -                          | Não foram reportadas outras considerações.   |

DRC: doença renal crônica; SUS: sistema único de saúde;

Fonte: Autoria própria.

#### **QUESTÃO 5: Devemos utilizar calcitriol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar calcitriol para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário à DRC (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DMO-DRC estágios 3 a 5D (critérios diagnósticos de DRC e de hiperparatireoidismo segundo o estágio de DRC)

**Intervenção:** Calcitriol

**Comparador:** Seguimento clínico sem intervenção ou placebo

**Desfechos:** PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), calcificação vascular, fraturas ósseas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

## Métodos e resultados da busca:

Para essa questão não foi realizada busca sistemática da literatura. Essa recomendação consta no KDIGO<sup>6</sup> e foi adotada.

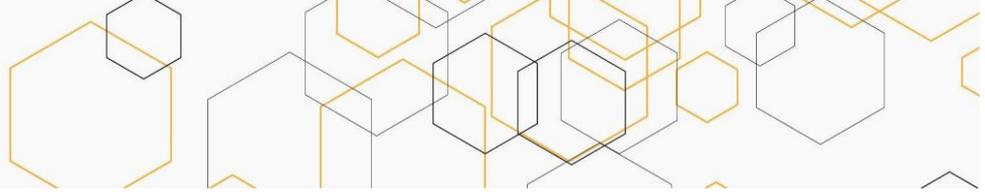
## Resumo das evidências:

Desde 2009 o KDIGO<sup>6</sup> recomenda o uso do calcitriol e outros análogos da vitamina D no tratamento de HPTS em pacientes com DRC de 3 a 5D, que apresentem PTH sérico acima do limite superior do método. Ainda não há ECRs demonstrando efeitos benéficos do calcitriol ou de análogos da vitamina D nos desfechos em nível de paciente, como eventos cardíacos ou mortalidade, e o nível ideal de PTH na DRC estágios 3 a 5D não é conhecido. No entanto, além do KDIGO, o Canadá e o Japão também estabeleceram suas próprias recomendações dos valores de referência para o PTH para pacientes com DRC 5D, sendo de 2 a 9 vezes o limite superior do método.<sup>7,8,9</sup>

Apesar da falta de desfechos clínicos rígidos, vários ensaios clínicos randomizados bem conduzidos citados na diretriz de 2009 relataram benefícios de calcitriol ou análogos da vitamina D, principalmente envolvidos em desfechos bioquímicos e histomorfometria óssea em pacientes com HPTS secundário à DRC.

O calcitriol é a forma ativa da vitamina D (1,25-OH<sub>2</sub>-vitamina D). O calcitriol e os análogos da vitamina D têm sido a base do tratamento de pacientes com DRC nos estágios 3 a 5D para corrigir as alterações no metabolismo mineral e ósseo e reduzir o risco de HPTS ou a sua progressão. A deficiência de vitamina D resulta na diminuição da absorção intestinal de cálcio e pode levar à hipocalcemia, um importante estímulo para a secreção de PTH. Isto leva à proliferação de células da paratireóide, contribuindo para a HPTS. A incidência e a gravidade da HPTS aumentam conforme a função renal diminui.<sup>9,10</sup>

Neste contexto, pacientes com DRC estágio 3-5 que não estejam em TRS e que tenham o PTH sérico acima do limite superior do método devem ser tratados, inicialmente, para corrigir hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de vitamina D. Os pacientes em que o PTH não seja corrigido após medidas para correção da hiperfosfatemia, hipocalcemia ou deficiência de vitamina D e que tenham um aumento progressivo do PTH devem iniciar tratamento com calcitriol ou análogos de vitamina D.<sup>14-16</sup>



No entanto, embora os benefícios fossem predominantemente relacionados à supressão do HPTS, os efeitos adversos da hipercalcemia foram considerados preocupantes no KDIGO de 2009. Recentemente, metanálises confirmaram a associação de risco de hipercalcemia com calcitriol e análogos da vitamina D.<sup>23,24</sup>

Já em adultos com DRC estágios 3 a 5 sem diálise, o KDIGO sugere que o calcitriol e os análogos da vitamina D não sejam usados rotineiramente. E, em crianças, calcitriol e análogos da vitamina D podem ser considerados para manter os níveis de cálcio sérico na faixa normal apropriada para a idade.<sup>12-14</sup>

Nos pacientes com DRC que forem submetidos à paratireoidectomia, pode ser necessário o uso de calcitriol no pós-operatório no caso de desenvolvimento de síndrome da fome óssea.<sup>25-27</sup> O uso desse fármaco nessa situação específica já foi avaliado, demonstrando que os pacientes que receberam calcitriol tiveram hipocalcemia menos grave e necessitaram de menores doses de suplementação com cálcio quando comparados com os pacientes que receberam placebo. Pela gravidade desse quadro, os pacientes submetidos a paratireoidectomia devem ser adequadamente monitorizados e recomenda-se que o calcitriol seja iniciado, com as doses reguladas conforme os níveis de cálcio total e de fósforo.

### **Considerações gerais e para implementação:**

De acordo com o painel de especialistas, os critérios de inclusão são:

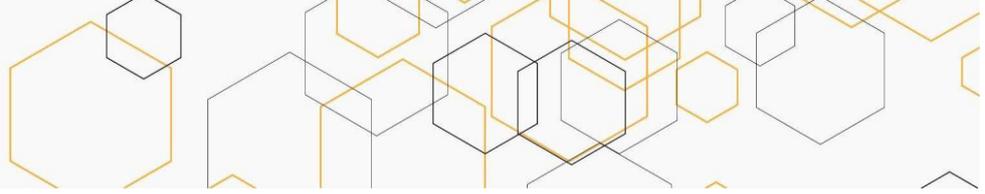
- crianças com DRC estágios 2 a 5D com PTH acima de 300 pg/mL ou
- DRC estágio 3A a 5 com PTH acima de 300 pg/mL ou
- fome óssea (pós paratireoidectomia) ou
- pacientes em diálise peritoneal com PTH acima de 300 pg/mL

### **QUESTÃO 6: Devemos utilizar paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar paricalcitol para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário à DRC. (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágios 3 a 5D



(critérios diagnósticos de DRC e de hiperparatireoidismo segundo o estágio de DRC)

**Intervenção:** Paricalcitol

**Comparador:** Seguimento clínico sem intervenção ou placebo;

**Desfechos:** PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), calcificação vascular, fraturas ósseas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

## Métodos e resultados da busca:

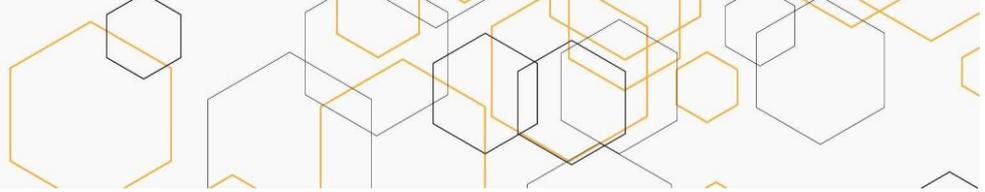
Para essa questão não foi realizada busca sistemática da literatura. Essa recomendação já constava no PCDT anterior e foi mantida.

## Resumo das evidências:

O paricalcitol é um composto sintético cuja estrutura foi desenvolvida a partir da vitamina D<sub>2</sub> natural, sendo um ativador seletivo do receptor de vitamina D destinado ao tratamento e prevenção do HPTS associado à DRC. A vantagem do paricalcitol sobre o calcitriol seria o fato de estar associado a uma menor incidência de hipercalcemia e hiperfosfatemia por promover menor absorção desses elementos.<sup>28</sup>

Em relação ao placebo, a efetividade e a segurança do paricalcitol injetável foram avaliadas em 3 ECRs multicêntricos, duplo cegos, com um total de 78 pacientes com DRC em TRS e com HPTS (PTH acima de 400 pg/mL). Após 12 semanas de tratamento objetivado no estudo, os pacientes que receberam paricalcitol apresentaram diminuição significativa nos níveis de PTH de  $795 \pm 86$  para  $406 \pm 106$  pg/mL ( $P < 0,001$ ), enquanto que, no grupo placebo, não houve diferença entre os níveis de PTH pré- e pós-intervenção. O grupo que recebeu paricalcitol também apresentou redução nos níveis de fosfatase alcalina, não sendo observada hipercalcemia até que os níveis de PTH estivessem controlados.<sup>29</sup>

Uma meta-análise publicada em 2012 resumizou o resultado de nove ECRs (832 pacientes) que compararam paricalcitol com placebo em pacientes com HPTS não em TRS. Os resultados desse estudo demonstraram que o risco relativo referente à diminuição dos níveis de PTH em pelo menos 30% dos pacientes foi de 6,37 (IC 95% 4,64–8,74) com o uso do paricalcitol. O risco relativo de hipercalcemia (2,25; IC 95% 0,81-6,26) não foi significativamente maior neste estudo.<sup>30</sup> Uma segunda meta-análise, com aspectos metodológicos muito semelhantes a essa, também demonstrou resultados similares.<sup>31</sup>



## Considerações gerais e para implementação:

De acordo com o grupo elaborador, os seguintes critérios de elegibilidade devem ser considerados:

Critérios de inclusão:

-Pacientes adultos com DRC 5D com níveis séricos de PTH  $\geq 300$  pg/mL com normo ou hipocalcemia (condicionada à ampliação de uso)

Critérios de exclusão:

-Pacientes com hiperfosfatemia ou hipercalcemia

### **QUESTÃO 7: Devemos utilizar paricalcitol ao invés de calcitriol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos o uso de paricalcitol para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D. (recomendação forte e certeza da evidência moderada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com hiperfosfatemia associada a DRC estádios 3 a 5D (critérios diagnósticos de DRC e de hiperfosfatemia segundo o estágio de DRC)

**Intervenção:** Paricalcitol

**Comparador:** Calcitriol

**Desfechos:** PTH dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM) calcificação vascular, fraturas ósseas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

## Métodos e resultados da busca:

Foi realizada busca das evidências nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde. A busca resultou em 2.435 referências, das quais 317 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 2.118 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos e 73 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 13 revisões sistemáticas foram selecionadas. Destes estudos, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, a qual

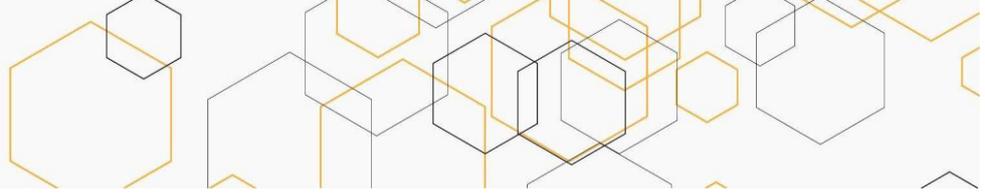
foi avaliada conforme a qualidade metodológica. Para identificação das evidências sobre a temática estudada, optou-se por selecionar a revisão sistemática de melhor qualidade metodológica que incluísse todos os estudos que atenderam a PICO. Foi selecionada a revisão de Geng et al. (2020)<sup>32</sup>, cujo objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs. análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo e eventos adversos. A seleção realizada para atualização da revisão Geng et al, 2020<sup>31</sup> não resultou em novos estudos para inclusão. Foram incluídos 15 estudos para metanálise sendo: 11 ECRs (8 ECRs comparando paricalcitol vs. calcitriol, 1 ECR comparando paricalcitol vs. maxacalcitol, 1 ECR comparando paricalcitol vs. alfacalcitol e 1 ECR comparando paricalcitol vs. cinacalcete), 3 estudos quasi experimentais comparando paricalcitol vs. calcitriol e; 1 ensaio clínico não randomizado comparando paricalcitol vs. calcitriol/doxercalcifero, totalizando 110.544 pacientes. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca estão no Relatório de Recomendação nº 703/2022.

### Resumo das evidências:

Como principais achados em Geng et al., 2020, o uso do paricalcitol esteve associado com a redução da mortalidade por todas as causas quando comparado com outros análogos não seletivos de vitamina D. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia e no controle dos níveis de PTH. A qualidade metodológica geral da revisão sistemática selecionada para atualização foi classificada como moderada. Segundo o GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade por todas as causas foi moderada; muito baixa para níveis séricos de fósforo e baixa para os demais desfechos avaliados.

### Justificativa para a recomendação:

Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, PTH e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores e o HPTS é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020<sup>35</sup>, estima-se que 144.779 pacientes estão em tratamento dialítico no Brasil. Destes, aproximadamente 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL. O tratamento farmacológico do DMO-DRC consiste no uso de quelantes de fósforo (à base de cálcio vs. não à base de cálcio), análogos da vitamina D (via oral e intravenoso) e calcimiméticos, associado à dieta com restrição de fósforo e adequação dialítica.



## Considerações gerais e para implementação:

De acordo com o painel de especialistas, os seguintes critérios de elegibilidade devem ser considerados:

Critérios de inclusão:

Pacientes adultos com DRC 5D com níveis séricos de PTH  $\geq 300$  pg/mL com normo ou hipocalcemia

Critérios de exclusão:

Pacientes com hiperfosfatemia ou hipercalcemia

O painel de especialistas sugere que os níveis séricos de cálcio e fósforo sejam medidos mensalmente. A monitorização dos níveis de PTH deve ocorrer a cada 3 meses. Recomendam a dose de 0,04 a 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de paricalcitol por administração, considerando os níveis de Ca e P e de PTH.

## Perfil de evidências:

A Tabela C apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos: mortalidade para todas as causas, níveis séricos de PTH, redução de PTH (maior ou igual a 50%), níveis séricos de cálcio, níveis séricos de fósforo e eventos adversos. Segundo o GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade por todas as causas foi moderada; muito baixa para níveis séricos de fósforo e baixa para os demais desfechos avaliados.

**Tabela C. Avaliação da certeza da evidência do uso de paricalcitol para o tratamento do HPTS secundário à DRC estágio 5D.**

| Avaliação da Certeza                         |                       |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes    |                   | Efeito                   |  | Certeza               | Importância |
|--|-----------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|--|-----------------------|-------------|
| Nº dos estudos                               | Delimitação do estudo | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Paricalcitol       | Comparador        | Relativo (95% CI)        | Absoluto (95% CI)                              |                       |             |
| <b>Mortalidade por todas as causas</b>       |                       |                    |                |                    |                    |                      |                    |                   |                          |  |                       |             |
| 4  | ECR                   | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | não grave          | nenhum               | 6119/56465 (10.8%) | 5125/52993 (9.7%) | RR 0.84 (0.79 para 0.90) | 15 menos por 1.000 (de 20 menos para 10 menos) | ⊕⊕⊕<br>○<br>Modera da | CRÍTICO     |
| <b>Níveis séricos de PTH</b>                 |                       |                    |                |                    |                    |                      |                    |                   |                          |  |                       |             |
| 3  | ECR                   | grave <sup>b</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum               | 37                 | 37                | -                        | DPM 0.35 mais (0.11 menos para 0.81 mais)      | ⊕⊕○<br>○<br>Baixa     | CRÍTICO     |
| <b>Redução de PTH (Acima ou igual a 50%)</b> |                       |                    |                |                    |                    |                      |                    |                   |                          |  |                       |             |
| 4  | ECR                   | grave <sup>b</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>d</sup> | nenhum               | 109/174 (62.6%)    | 101/178 (56.7%)   | RR 1.07 (0.85 para 1.36) | 40 mais por 1.000 (de 85 menos para 204 mais)  | ⊕⊕○<br>○<br>Baixa     | CRÍTICO     |
| <b>Níveis Séricos de Cálcio</b>              |                       |                    |                |                    |                    |                      |                    |                   |                          |  |                       |             |
| 6  | ECR                   | grave <sup>e</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>f</sup> | nenhum               | 137                | 125               | -                        | DPM 0.01 SD mais (0.23 menos)                  | ⊕⊕○<br>○<br>Baixa     | IMPORTANTE  |

| Avaliação da Certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |            | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Paracalcitol    | Comparador | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |         |             |
|                      |                       |               |                |                    |            |                      |                 |            |                   | para 0.26 mais)   |         |             |

### Níveis Séricos de Fósforo

|   |     |                    |                    |           |                    |        |     |    |   |  |                          |            |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----|----|---|--|--------------------------|------------|
| 5 | ECR | grave <sup>e</sup> | grave <sup>g</sup> | não grave | grave <sup>h</sup> | nenhum | 125 | 14 | - | DPM 0.16 SD menor (0.57 menor para 0.25 mais alto) | ⊕○○○<br>○<br>Muito baixa | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----|----|---|--|--------------------------|------------|

### Eventos Adversos Gerais

|   |     |                    |           |           |                    |        |               |              |                           |   |                |            |
|---|-----|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|--------------|---------------------------|---|----------------|------------|
| 3 | ECR | grave <sup>g</sup> | não grave | não grave | grave <sup>d</sup> | nenhum | 48/75 (64.0%) | 8/72 (52.8%) | RRR 1.16 (0.98 para 1.36) | 84 mais por 1.000 (de 11 menos para 190 mais) | ⊕⊕○○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|--------------|---------------------------|---|----------------|------------|

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; DPM: desvio padronizado de médias

#### Explicações:

- De acordo com a ferramenta ROBINS-I, todos os estudos apresentaram problemas relacionados ao viés de confundimento, viés na classificação das intervenções e por dados faltantes. Além disso, dois estudos apresentaram viés na seleção dos participantes.
- De acordo com a ferramenta RoB 2.0, os estudos apresentaram problemas no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e no relato dos desfechos.
- Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, favorecendo o controle (calcitriol).
- Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos); IC95% não é suficientemente estreito, incluindo a nulidade sendo impreciso em relação a risco ou benefício.
- De acordo com a ferramenta RoB 2.0, somente um estudo não apresentou problemas relacionados aos cinco domínios estudados. Os demais estudos apresentaram problemas no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e no relato dos desfechos.



- f. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, incluindo a nulidade sendo impreciso em relação a risco ou benefício.
- g. Alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=52\%$ ).
- h. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, no entanto, com tendência a favorecer a intervenção (paricalcitol).



## Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

A Tabela D apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do paricalcitol para o tratamento do HPTS secundário à DRC estágio 5D baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela D. Processo de tomada de decisão referente ao uso de paricalcitol para tratamento do HPTS secundário à DRC estágio 5D .

| Item da EtD                           | Julgamento dos painelistas | Justificativa   |
|---------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Benefícios:</b>                    | Grande                     | O painel de especialistas considerou que houve benefício relacionado ao desfecho sobrevida geral em pacientes que fizeram uso de paricalcitol. O desfecho mortalidade por todas as causas, com RR 0,84; IC 95% 0,79-0,90; p <0,00001, como os níveis de PTH, SMD -0,53; IC95% -0,89-0,16, demonstraram maior eficácia do tratamento com paricalcitol do que com outros análogos não seletivos de vitamina D |
| <b>Riscos:</b>                        | Pequeno                    | O painel de especialistas considerou o fato de não terem sido observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos eventos adversos. A elevação do produto cálcio x fósforo não é considerada atualmente para tomada decisões (interpretação do Ca e P individualmente).   |
| <b>Balço dos riscos e benefícios:</b> | Favorece a intervenção     | Considerou-se que a sobrevida geral dos pacientes com uso de paricalcitol foi melhor quando comparada ao grupo do calcitriol.   |
| <b>Certeza da evidência:</b>          | Moderada                   | O painel de especialistas considerou para a avaliação que o desfecho primário dos estudos foi mortalidade. Reforçaram que quanto mais precoce for iniciado o tratamento, melhor o resultado, pois quando iniciado tardiamente, os pacientes já apresentam calcificação vascular e outras complicações do DMO.   |
| <b>Custos:</b>                        | Custo moderado             | Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico. A análise mostrou que o uso de paricalcitol resulta em um custo incremental de R\$ 1.475,00 ao ano  |
| <b>Custo-efetividade:</b>             | Favorece a intervenção     | O painel de especialistas considerou o desfecho de mortes evitadas. Ademais, em análise econômica detalhada no Relatório de Recomendação nº 703/2022, observou-se que a custo-efetividade do paricalcitol em comparação ao calcitriol foi de R\$ 966,00 para o calcitriol e R\$ 3.655,00 para o paricalcitol  |

| Item da EtD                          | Julgamento dos painelistas | Justificativa   |
|--------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Aceitabilidade:</b>               | Sim                        | O painel de especialistas comentou que as recomendações corroboram com a última diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia em DMO |
| <b>Viabilidade de implementação:</b> | Sim                        | Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.   |
| <b>Outras considerações:</b>         | -                          | Não foram reportadas outras considerações.  |

DMO: distúrbio mineral ósseo; SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Fonte: Autoria própria.

### **QUESTÃO 8: Devemos utilizar o cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar o cinacalcete para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário à DRC. (recomendação não graduada e certeza de evidência moderada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 3 a 5D  
(critérios diagnósticos de DRC e de hiperparatireoidismo segundo o estágio de DRC)

**Intervenção:** Cinacalcete

**Comparador:** Seguimento clínico sem intervenção ou placebo;

**Desfechos:** PTH, calcemia e fosfatemia dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), calcificação vascular, fraturas ósseas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

### **Métodos e resultados da busca**

Foi realizada a busca das evidências nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde. A busca das evidências resultou em 5.508 referências, destas, 683 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 4.825 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 108 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 21 revisões sistemáticas foram avaliadas para elegibilidade do estudo. Deste conjunto, 15 revisões foram incluídas para revisão da literatura e uma revisão sistemática foi incluída para atualização. A revisão de Palmer et al., 2020<sup>33</sup> foi escolhida como referência para atualização por se tratar de uma revisão com alta qualidade

metodológica, por responder à pergunta PICO de interesse e também por incluir o maior número de estudos envolvendo o cinacalcete. Ademais, essa revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança dos calcimiméticos para o tratamento de pacientes portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC. Palmer et al., 2020<sup>36</sup> é uma revisão sistemática com metanálise em rede publicada no *American Journal of Kidney Diseases* (AJKD), que avaliou as diversas opções terapêuticas para indivíduos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica e que incluiu 36 ECRs, totalizando 11.247 pacientes. Destes, 32 estudos com pacientes com DRC em estágio 5 sob tratamento de diálise. Dois ensaios clínicos incluíram pacientes com DRC em estágio 3-4 que não foram submetidos a diálise ou transplante de rim, e dois ensaios com pacientes com DRC que receberam transplantes renais. Além dos diferentes grupos de pacientes, foram realizadas 5 diferentes comparações com o cinacalcete: (1) cinacalcete vs. placebo; (2) cinacalcete vs. vitamina D; (3) cinacalcete + baixa dose de vitamina D vs. vitamina D; (4) cinacalcete vs. paratireoidectomia; (5) cinacalcete vs. tratamento padrão (calcitriol ou paricalcitol). Além destas comparações, foram analisados e comparados diferentes tipos de calcimiméticos (cinacalcete vs. evocalcete e cinacalcete vs. etelcalcetide). Devido aos diversos tipos de calcimiméticos utilizados nesta RS, as evidências clínicas foram apresentadas por desfechos, considerando os dados dos estudos incluídos em Palmer et al., 2020<sup>36</sup>, que tiveram como intervenção o cinacalcete. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca estão no Relatório de Recomendação nº 704/2022.

### Resumo das evidências:

Não foram observadas diferenças significativas para mortalidade por todas as causas e cardiovascular entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com placebo (RR= 0,96; IC95%: 0,89-1,04; valor p = 0,36) e (RR= 0,95; IC95%: 0,84-1,08; valor p = 0,43). Com relação ao nível sérico de PTH, foi observada uma diferença significativa entre os grupos de pacientes tratados com cinacalcete, com DMP de -0,80 (IC95%: -1,01, -0,58), que apresentaram níveis diminuídos de PTH em comparação ao grupo placebo (p < 0,00001). A análise global revelou uma diferença significativa entre os grupos com DMP de -2,12 (IC95%: -2,80, -1,44), favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis de cálcio quando comparado a placebo ou outros os tratamentos (p < 0,00001). A análise global sobre os níveis séricos de fósforo revelou uma diferença significativa entre os grupos com DMP de -0,56 (IC95%: -0,89, -0,22), favorecendo o cinacalcete na diminuição dos níveis de fósforo quando comparado a placebo ou outros os tratamentos (p < 0,00001). A análise global do produto Ca x P revelou uma diferença significativa entre os grupos com DMP de -1,21 (IC95%: -1,77, -0,64), favorecendo o cinacalcete na diminuição do nível do produto Ca x P quando comparado a placebo ou outros tratamentos (p <

0,00001). Não houve diferença significativa entre os grupos para redução na incidência de eventos cardíacos (RR=1,62; IC95%: 0,61-1,43; p=0,33) e na prevenção de fraturas (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p= 0,39). Em relação aos desfechos de segurança da tecnologia, observou-se risco aumentado para eventos gastrointestinais como náusea no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o placebo (RR = 1,74; IC95%: 1,47–2,05; p < 0,00001). A análise global apresentou um risco aumentado de incidência de vômitos para o grupo que recebeu cinacalcete (RR = 1,88; IC95%: 1,53–2,31; p < 0,00001). Em relação ao risco relativo global para a incidência de diarreia, não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=1,13; IC95%: 1,02-1,27; valor p= 0,84). Efeito geral significativo para a incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o placebo (RR = 8,30; IC95%: 4,12–16,76; p < 0,00001).

### **Justificativa para a recomendação:**

Foi recomendada a ampliação do uso do cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/mL e na ausência de hipocalcemia e para pacientes transplantados renais com PTH acima de 120 pg/mL ou com hipercalcemia, considerando-se que o cinacalcete, embora sem impacto na mortalidade dos pacientes em diálise, possui eficácia superior e segurança semelhante ao comparador paricalcitol, diminuindo o risco de paratireoidectomia dos pacientes em diálise, cirurgia complexa e realizada apenas em poucos serviços de referência, além de ser custo-efetivo.

### **Considerações gerais e para implementação:**

Os critérios de elegibilidade para uso do cinacalcete para o tratamento do HPTS à DRC são:

Critérios de inclusão:

- Pacientes adultos com DRC em diálise há pelo menos 3 meses, com PTH  $\geq$  300 pg/mL na ausência de hipocalcemia;
- Pacientes transplantados renais com PTH  $\geq$  120 pg/mL;
- Pacientes transplantados renais com hipercalcemia.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com Hipocalcemia;
- DRC 3 a 5;

- Pacientes transplantados renais com hipercalcemia de etiologias não relacionadas ao HPTS.

Além disso, o painel de recomendação também sugeriu que:

- Dosagem mensal dos níveis séricos de cálcio e fósforo e trimestral do PTH;
- Dose recomendada de 30 a 180 mg/dia, considerando os níveis de Ca e P e de PTH.

### **Perfil de evidências:**

A Tabela E apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos: mortalidade para todas as causas, níveis séricos de PTH, redução de PTH (maior ou igual a 50%), níveis séricos de cálcio, níveis séricos de fósforo e eventos adversos. Segundo o GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade por todas as causas foi moderada; muito baixa, para níveis séricos de fósforo e baixa, para os demais desfechos avaliados.



**Tabela E - Avaliação da certeza da evidência do uso de cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC**

| Avaliação da Certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |          | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|----------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete     | Controle | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |         |             |

**Mortalidade por todas as causas - cinacalcete vs placebo em DRC em diálise**

|    |                               |           |           |           |           |        |                  |                  |                          |  |                  |         |
|----|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|------------------|------------------|--------------------------|--|------------------|---------|
| 11 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 716/3036 (23.6%) | 729/2720 (26.8%) | RR 0.97 (0.89 para 1.05) | 8 menos por 1.000 (de 29 menos para 13 mais) | ⊕⊕⊕<br>⊕<br>ALTA | CRÍTICO |
|----|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|------------------|------------------|--------------------------|--|------------------|---------|

**Mortalidade por todas as causas - cinacalcete vs placebo em DRC 3-4**

|   |                               |           |           |           |                    |        |              |              |                          |   |                      |         |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------|--------------|--------------------------|---|----------------------|---------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 2/329 (0.6%) | 4/129 (3.1%) | RR 0.28 (0.05 para 1.44) | 22 menos por 1.000 (de 29 menos para 14 mais) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------|--------------|--------------------------|---|----------------------|---------|

**Mortalidade cardiovascular - cinacalcete vs placebo - DRC em diálise**

|   |                               |           |           |           |                      |        |                  |                  |                          |  |                      |         |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|--|----------------------|---------|
| 8 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a,b</sup> | nenhum | 378/2339 (16.2%) | 391/2233 (17.5%) | RR 0.96 (0.85 para 1.09) | 7 menos por 1.000 (de 26 menos para 16 mais) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|--|----------------------|---------|

**Mortalidade cardiovascular - cinacalcete vs placebo - DRC 3-4**

|   |                               |           |           |           |                      |        |              |              |                          |   |                      |         |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|--------|--------------|--------------|--------------------------|---|----------------------|---------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a,b</sup> | nenhum | 2/329 (0.6%) | 4/129 (3.1%) | RR 0.28 (0.05 para 1.44) | 22 menos por 1.000 (de 29 menos para 14 mais) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|--------|--------------|--------------|--------------------------|---|----------------------|---------|

**Níveis séricos de PTH - cinacalcete vs controle**



| Avaliação da Certeza   |                               |               |                    |                    |                    |                      | Nº de pacientes   |                   | Efeito                      |   | Certeza              | Importância |
|--|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|---|----------------------|-------------|
| Nº dos estudos   | Delineamento do estudo        | Risco de viés | Inconsistência     | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Cinacalcete       | Controle          | Relativo (IC 95%)           | Absoluto (IC 95%)                                 |                      |             |
| 8  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | grave <sup>c</sup> | não grave          | não grave          | nenhum               | 932               | 702               | -                           | 0<br>(0 para 0)                                   | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | CRÍTICO     |
| <b>Níveis séricos de cálcio - cinacalcete vs control - DRC em diálise</b>  |                               |               |                    |                    |                    |                      |                   |                   |                             |   |                      |             |
| 5  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | grave <sup>c</sup> | não grave          | não grave          | nenhum               | 531               | 329               | -                           | 0<br>(0 para 0)                                   | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE  |
| <b>Níveis séricos de fósforo - cinacalcete vs placebo - DRC em diálise</b> |                               |               |                    |                    |                    |                      |                   |                   |                             |   |                      |             |
| 6  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave          | não grave          | não grave          | nenhum               | 903               | 699               | -                           | DPM 0.22 SD menor<br>(0.32 menor para 0.12 menor) | ⊕⊕⊕<br>⊕<br>ALTA     | IMPORTANTE  |
| <b>Níveis séricos de fósforo - cinacalcete vs outros tratamentos</b>       |                               |               |                    |                    |                    |                      |                   |                   |                             |   |                      |             |
| 4  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | grave <sup>c</sup> | não grave          | não grave          | nenhum               | 662               | 451               | -                           | SMD 1.19 SD menor<br>(2.01 menor para 0.37 menor) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE  |
| <b>Eventos Adversos Cardiovasculares - cinacalcete vs placebo</b>          |                               |               |                    |                    |                    |                      |                   |                   |                             |   |                      |             |
| 2  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave          | não grave          | grave <sup>a</sup> | nenhum               | 74/1965<br>(3.8%) | 91/1950<br>(4.7%) | RR 0.81<br>(0.60 para 1.09) | 9 menos por 1.000<br>(de 19 menos para 4 mais)    | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE  |



| Avaliação da Certeza |                        |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |          | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|----------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete     | Controle | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |         |             |

**Incidência de fraturas - cinacalcete vs controle - DRC em diálise**

|   |                               |           |                    |           |                      |        |                  |                  |                          |   |                   |            |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|----------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|---|-------------------|------------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | grave <sup>c</sup> | não grave | grave <sup>a,b</sup> | nenhum | 240/2003 (12.0%) | 260/1962 (13.3%) | RR 0.52 (0.12 para 2.27) | 64 menos por 1.000 (de 117 menos para 168 mais) | ⊕⊕○<br>○<br>BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|----------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|---|-------------------|------------|

**produto cálcio x fósforo - cinacalcete vs placebo - DRC em diálise**

|   |                               |           |                    |           |           |        |     |     |   |  |                      |            |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|--|----------------------|------------|
| 6 | ensaios clínicos randomizados | não grave | grave <sup>c</sup> | não grave | não grave | nenhum | 902 | 699 | - | DPM 0.41 SD menor (0.74 menor para 0.08 menor) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|--|----------------------|------------|

**Incidência de paratireoidectomia**

|   |                               |           |           |           |                    |        |                 |                  |                          |  |                      |            |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|------------------|--------------------------|--|----------------------|------------|
| 6 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 141/2579 (5.5%) | 288/2350 (12.3%) | RR 0.45 (0.36 para 0.55) | 67 menos por 1.000 (de 78 menos para 55 menos) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|------------------|--------------------------|--|----------------------|------------|

**Eventos gastrointestinais - incidência de náuseas - cinacalcete vs placebo**

|    |                               |           |           |           |                    |        |                  |                  |                          |   |                      |            |
|----|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|---|----------------------|------------|
| 11 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 913/3279 (27.8%) | 434/2788 (15.6%) | RR 1.74 (1.47 para 2.05) | 115 mais por 1.000 (de 73 mais para 163 mais) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE |
|----|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|---|----------------------|------------|

**Eventos gastrointestinais - incidência de vômitos - cinacalcete vs placebo**

|   |                  |           |           |           |                    |        |                  |                  |                |                    |          |            |
|---|------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|----------------|--------------------|----------|------------|
| 7 | ensaios clínicos | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 751/3175 (23.7%) | 349/2711 (12.9%) | RR 1.90 (1.69) | 116 mais por 1.000 | ⊕⊕⊕<br>○ | IMPORTANTE |
|---|------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|----------------|--------------------|----------|------------|



| Avaliação da Certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |          | Efeito            |                            | Certeza  | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|----------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete     | Controle | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%)          |          |             |
|                      | randomizados          |               |                |                    |            |                      |                 |          | para 2.13)        | (de 89 mais para 145 mais) | MODERADA |             |

**Eventos gastrointestinais - incidência de diarreia - cinacalcete vs placebo**

|   |                               |           |           |           |                    |        |                  |                  |                          |  |                      |            |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|--|----------------------|------------|
| 5 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 522/2644 (19.7%) | 392/2193 (17.9%) | RR 1.13 (1.01 para 1.28) | 23 mais por 1.000 (de 2 mais para 50 mais) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|--------------------------|--|----------------------|------------|

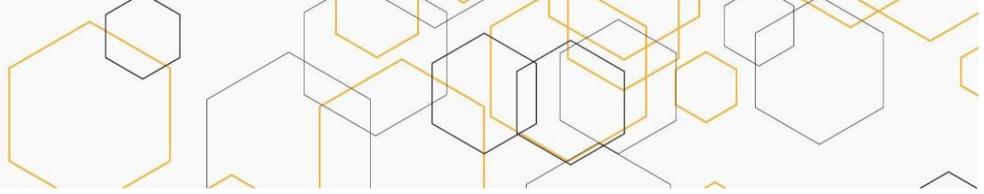
**Incidência de hipocalcemia - cinacalcete vs placebo**

|   |                               |           |           |           |                    |        |                  |              |                           |  |                      |            |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|--------------|---------------------------|--|----------------------|------------|
| 9 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 265/1047 (25.3%) | 8/764 (1.0%) | RR 8.30 (4.12 para 16.76) | 76 mais por 1.000 (de 33 mais para 165 mais) | ⊕⊕⊕<br>○<br>MODERADA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|--------------|---------------------------|--|----------------------|------------|

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo; ECR: ensaio clínico randomizado; DPM: Diferença padronizada das médias

**Explicações**

- a. intervalo de confiança amplo;
- b. tamanho da amostra pequeno;
- c. alta heterogeneidade;
- d. intervalo de confiança amplo e divergente



## **QUESTÃO 9: Devemos utilizar o cinacalcete ao invés de paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar o cinacalcete para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário à DRC condicionada à decisão final de ampliação de uso. (recomendação forte e certeza da evidência moderada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com hiperfosfatemia associada a DRC estágio 3 a 5D

**Intervenção:** Cinacalcete

**Comparador:** calcitriol ou paricalcitol

**Desfechos:** PTH, calcemia e fosfatemia dentro da normalidade, eventos cardíacos (IAM), calcificação vascular, fraturas ósseas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

### **Métodos e resultados da busca:**

Foi realizada a busca das evidências nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde. A busca das evidências resultou em 5.508 referências, das quais, 683 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 4.825 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 108 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 21 revisões sistemáticas foram avaliadas para elegibilidade. Deste conjunto, 15 revisões foram incluídas para revisão da literatura e uma revisão sistemática foi incluída para atualização e síntese de evidências por incluir todos os estudos que atenderam a PICO e de melhor qualidade metodológica, conforme avaliação. Após análise de todas as revisões sistemáticas, a revisão de Palmer et al. (2020)<sup>36</sup> foi escolhida como referência para atualização por se tratar de uma revisão com alta qualidade metodológica e também por incluir o maior número de estudos envolvendo o cinacalcete. Ademais, essa revisão sistemática teve o mesmo objetivo desta PICO: avaliar a eficácia e segurança dos calcimiméticos para o tratamento de pacientes portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC.

Palmer et al.<sup>36</sup> (2020) é uma revisão sistemática com metanálise em rede publicada no *American Journal of Kidney Diseases* (AJKD), que avaliou as diversas opções terapêuticas para indivíduos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. Em Palmer et al.<sup>36</sup> (2020) foram incluídos 36 ECR, totalizando 11.247 pacientes. Destes, 32 estudos com pacientes com DRC em

estágio 5 sob tratamento de diálise. Dois ensaios clínicos incluíram pacientes com DRC em estágio 3-4 que não foram submetidos a diálise ou transplante de rim, e dois ensaios com pacientes com DRC que receberam transplantes renais. Além dos diferentes grupos de pacientes, foram realizadas 5 diferentes comparações com o cinacalcete: (1) cinacalcete *versus* placebo; (2) cinacalcete *versus* vitamina D; (3) cinacalcete + baixa dose de vitamina D *versus* vitamina D; (4) cinacalcete *versus* paratireoidectomia; (5) cinacalcete *versus* tratamento padrão (calcitriol ou paricalcitol). Além destas comparações, foram analisados e comparados diferentes tipos de calcimiméticos (cinacalcete *versus* evocalcete e cinacalcete *versus* etelcalcetide). Devido aos diversos tipos de calcimiméticos utilizados nesta RS, as evidências clínicas deste parecer foram apresentadas por desfechos, considerando os dados dos estudos incluídos em Palmer et al., 2020<sup>36</sup>, que tiveram como intervenção o cinacalcete. A descrição detalhada dos métodos e resultados da busca estão no Relatório de Recomendação nº 704/2022.

### Resumo das evidências:

Em relação aos desfechos primários, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis de PTH (DMP = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82;  $p < 0,00001$ ), porém, não foram observadas diferenças significativas para mortalidade por todas as causas (RR=0,96; IC95%:0,62-1,50;  $p=0,87$ ) e mortalidade por causa cardiovascular (RR=0,25; IC95%:0,03-2,28;  $p=0,22$ ). Para os desfechos secundários, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis séricos de cálcio (DMP = -4,90; IC95%: -6,75, -3,04;  $p < 0,00001$ ), níveis séricos de fósforo (DMP=-1,19; IC95%:-2,01, -0,37;  $p < 0,00001$ ) e produto Ca x P (DMP= -3,00; IC95%: -5,49, -0,50;  $p < 0,00001$ ). O uso do cinacalcete também foi estatisticamente significativo na prevenção de paratireoidectomia, quando comparado ao tratamento padrão (RR=0,21; IC95%: 0,05-0,83;  $p < 0,03$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos para redução na incidência de eventos cardíacos (RR=1,62; IC95%: 0,61-1,43;  $p=0,33$ ) e na prevenção de fraturas (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor  $p= 0,39$ ). Em relação aos desfechos de segurança da tecnologia, observou-se risco aumentado para eventos gastrointestinais como náuseas (RR=2,39; CI: 1,23–4,66;  $p < 0,01$ ) para o grupo que recebeu cinacalcete. Foi observado também um risco elevado na incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=8,46; CI: 5,48–13,05;  $p < 0,00001$ ).

### Considerações gerais e para implementação:

De acordo com os painelistas, os critérios de inclusão e exclusão para uso do cinacalcete para o

tratamento do HPTS à DRC são:

Critérios de inclusão:

- Pacientes adultos com DRC em diálise há pelo menos 3 meses, com PTH  $\geq$  300 pg/mL na ausência de hipocalcemia;
- Pacientes transplantados renais com PTH  $\geq$  120 pg/mL (condicionada a inclusão dos pacientes transplantados no IO);
- Pacientes transplantados renais com hipercalcemia.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com Hipocalcemia;
- DRC estágio 3 a 5D;
- Pacientes transplantados renais com hipercalcemia de etiologias não relacionadas ao HPTS.

Sugerem realizar

- Dosagem mensal dos níveis séricos de cálcio e fósforo e trimestral do PTH;
- A dose recomendada é de 30 a 180 mg/dia, considerando os níveis de Ca e P e de PTH.

Considerar que o uso do cinacalcete pode não ser isolado e sim em associação aos análogos da vitamina D (calcitriol ou paricalcitol), pois os efeitos são sinérgicos.

### **Perfil de evidências:**

A Tabela F apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos mortalidade para todas as causas, mortalidade cardiovascular, níveis séricos de PTH, níveis séricos de cálcio, níveis séricos de fósforo, eventos cardíacos, incidência de fraturas, produto cálcio x fósforo, paratireoidectomia, náuseas, vômitos, diarreias e hipocalcemia.


**Tabela F - Avaliação da certeza da evidência do uso de cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC**

| Avaliação da Certeza |                        |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |            | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete     | Comparador | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |         |             |

**Mortalidade por todas as causas**

|    |     |           |           |           |                    |        |                |               |                                    |  |                  |         |
|----|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|---------|
| 10 | ECR | não grave | não grave | não grave | grave <sup>a</sup> | nenhum | 40/1182 (3.4%) | 37/971 (3.8%) | <b>RR 0.96</b><br>(0.62 para 1.50) | <b>2 menos por 1.000</b><br>(de 14 menos para 19 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | CRÍTICO |
|----|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|---------|

**Mortalidade cardiovascular**

|   |     |           |           |           |                    |        |              |              |                                    |   |                  |         |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------|--------------|------------------------------------|---|------------------|---------|
| 2 | ECR | não grave | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> | nenhum | 0/134 (0.0%) | 3/134 (2.2%) | <b>RR 0.25</b><br>(0.03 para 2.28) | <b>17 menos por 1.000</b><br>(de 22 menos para 29 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | CRÍTICO |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------|--------------|------------------------------------|---|------------------|---------|

**Nível sérico de PTH**

|   |     |                    |                    |           |           |        |     |     |   |   |               |            |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|---|---------------|------------|
| 6 | ECR | grave <sup>c</sup> | grave <sup>d</sup> | não grave | não grave | nenhum | 692 | 480 | - | <b>DPM 1.78 menor</b><br>(2.75 menor para 0.82 menor) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|---|---------------|------------|



| Avaliação da Certeza |                        |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |            | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete     | Comparador | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |         |             |

**Nível sérico de Cálcio**

|   |     |                    |                    |           |           |        |     |     |   |  |               |            |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|--|---------------|------------|
| 5 | ECR | grave <sup>c</sup> | grave <sup>e</sup> | não grave | não grave | nenhum | 665 | 453 | - | DPM <b>4.9 menor</b><br>(6.75 menor para 3.04 menor) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|--|---------------|------------|

**Nível sérico de Fósforo**

|   |     |                    |                    |           |           |        |     |     |   |   |               |            |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|---|---------------|------------|
| 5 | ECR | grave <sup>c</sup> | grave <sup>f</sup> | não grave | não grave | nenhum | 662 | 451 | - | DPM <b>1.19 menor</b><br>(2.01 menor para 0.37 menor) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|---|---------------|------------|

**Eventos cardíacos**

|   |     |                    |           |           |                    |        |               |              |                                    |   |               |            |
|---|-----|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|--------------|------------------------------------|---|---------------|------------|
| 5 | ECR | grave <sup>c</sup> | não grave | não grave | grave <sup>g</sup> | nenhum | 11/624 (1.8%) | 6/621 (1.0%) | <b>RR 1.62</b><br>(0.61 para 1.43) | <b>6 mais por 1.000</b><br>(de 4 menos para 4 mais) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|--------------|------------------------------------|---|---------------|------------|

**Incidência de fraturas**



| Avaliação da Certeza |                       |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes  |                  | Efeito                             |   | Certeza       | Importância |
|----------------------|-----------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------------------------|---|---------------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Cinacalcete      | Comparador       | Relativo (IC 95%)                  | Absoluto (IC 95%)   |               |             |
| 2                    | ECR                   | grave <sup>c</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>h</sup> | nenhum               | 240/2003 (12.0%) | 260/1962 (13.3%) | <b>RR 0.52</b><br>(0.12 para 2.27) | <b>64 menos por 1.000</b><br>(de 117 menos para 168 mais) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE  |

#### Produto Cálcio x Fósforo

|   |     |                    |                    |           |           |        |     |     |   |   |               |                |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|---|---------------|----------------|
| 4 | ECR | grave <sup>c</sup> | grave <sup>e</sup> | não grave | não grave | nenhum | 553 | 341 | - | <b>DPM 3 menor</b><br>(5.49 menor para 0.5 menor) | ⊕⊕○○<br>Baixa | NÃO IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|---|---------------|----------------|

#### Paratireoidectomia

|   |     |                    |           |           |           |        |              |              |                                    |   |                  |            |
|---|-----|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|--------------|------------------------------------|---|------------------|------------|
| 4 | ECR | grave <sup>c</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum | 1/337 (0.3%) | 8/314 (2.5%) | <b>RR 0.21</b><br>(0.05 para 0.83) | <b>20 menos por 1.000</b><br>(de 24 menos para 4 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | IMPORTANTE |
|---|-----|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|--------------|------------------------------------|---|------------------|------------|

#### Náuseas

| Avaliação da Certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes  |               | Efeito                             |  | Certeza          | Importância    |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|------------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|----------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete      | Comparador    | Relativo (IC 95%)                  | Absoluto (IC 95%)                                      |                  |                |
| 8                    | ECR                   | não grave     | grave          | não grave          | não grave  | nenhum               | 230/1129 (20.4%) | 60/918 (6.5%) | <b>RR 2.39</b><br>(1.23 para 4.66) | <b>91 mais por 1.000</b><br>(de 15 mais para 239 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |

#### Vômitos

|   |     |           |           |           |                    |        |                  |               |                                    |  |                  |                |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|----------------|
| 8 | ECR | não grave | não grave | não grave | grave <sup>g</sup> | nenhum | 175/1129 (15.5%) | 71/918 (7.7%) | <b>RR 1.65</b><br>(1.00 para 2.75) | <b>50 mais por 1.000</b><br>(de 0 menos para 135 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|----------------|

#### Diarreia

|   |     |           |           |           |                    |        |                 |               |                                    |  |                  |                |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|----------------|
| 8 | ECR | não grave | não grave | não grave | grave <sup>g</sup> | nenhum | 110/1129 (9.7%) | 75/918 (8.2%) | <b>RR 1.16</b><br>(0.87 para 1.56) | <b>13 mais por 1.000</b><br>(de 11 menos para 46 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | NÃO IMPORTANTE |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|---------------|------------------------------------|--|------------------|----------------|

#### Hipocalcemia

|   |     |     |     |     |           |        |          |        |                |                     |      |            |
|---|-----|-----|-----|-----|-----------|--------|----------|--------|----------------|---------------------|------|------------|
| 8 | ECR | não | não | não | não grave | nenhum | 204/1131 | 18/916 | <b>RR 8.46</b> | <b>147 mais por</b> | ⊕⊕⊕⊕ | IMPORTANTE |
|---|-----|-----|-----|-----|-----------|--------|----------|--------|----------------|---------------------|------|------------|

| Avaliação da Certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |            | Efeito            |  | Certeza | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|------------|-------------------|--|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Cinacalcete     | Comparador | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%)                          |         |             |
|                      |                       | grave         | grave          | grave              |            |                      | (18.0%)         | (2.0%)     | (5.48 para 13.05) | <b>1.000</b><br>(de 88 mais para 237 mais) | Alta    |             |

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo; ECR: ensaio clínico randomizado; DPM: Diferença padronizada das médias

**Explicações:**

- a. Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, incluindo a nulidade, sendo impreciso em relação a risco ou benefício;
- b. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos) e IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor da intervenção (cinacalcete);
- c. Os estudos apresentaram problemas relacionados à sequência de randomização, cegamento e viés de atrito;
- d. Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 98\%$ );
- e. Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 99\%$ );
- f. Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 97\%$ );
- g. Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor do tratamento padrão;
- h. Grande variabilidade na estimativa do efeito com IC95% não suficientemente estreito, no entanto, indicando a favor da intervenção (cinacalcete);
- i. Os IC95% dos estudos não são sobreponíveis e presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2= 75\%$ ).



## Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

A Tabela G apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso de cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela G. Processo de tomada de decisão referente ao uso de Cinacalcete para tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC.

| Item da EtD        | Julgamento dos painelistas | Justificativa   |
|--------------------|----------------------------|---|
| <b>Benefícios:</b> | Grande                     | <p>Os painelistas consideraram a melhora na qualidade de vida, embora os estudos tenham considerado que os pacientes/serviços tinham acesso às duas classes de medicamentos (intervenção e comparador), diferente do contexto brasileiro. Diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis de PTH (SMD = -1,78; IC95%: -2,75, -0,82; p &lt; 0,00001)</p> <p>Não foram observadas diferenças significativas para mortalidade por todas as causas (RR=0,96; IC95%:0,62-1,50; p=0,87) e mortalidade por causa cardiovascular (RR=0,25; IC95%:0,03-2,28; p=0,22).</p> <p>Diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu cinacalcete em comparação com o grupo controle para os níveis séricos de cálcio (SMD= -4,90; IC95%: -6,75, -3,04; p&lt;0,00001), níveis séricos de fósforo (SMD=-1,19; IC95%:-2,01, -0,37; p&lt;0,00001) e produto Ca x P (SMD= -3,00; IC95%: -5,49, -0,50; p&lt;0,00001).</p> <p>Diferença estatisticamente significativa na prevenção de paratireoidectomia, quando comparado ao tratamento padrão (RR=0,21; IC95%: 0,05-0,83; p&lt;0,03).</p> <p>Não houve diferença significativa entre os grupos para redução na incidência de eventos cardíacos (RR=1,62; IC95%: 0,61-1,43; p=0,33) e na prevenção de fraturas (RR=0,52; IC95%: 0,12-2,27; valor p= 0,39).</p> <p>Em relação aos desfechos de segurança da tecnologia, observou-se risco aumentado para eventos gastrointestinais como náuseas (RR=2,39; CI: 1,23–4,66; p&lt;0,01) para o grupo que recebeu cinacalcete. Foi observado também um risco elevado na incidência de hipocalcemia no grupo que recebeu o cinacalcete em comparação com o grupo controle (RR=8,46; CI: 5,48–13,05; p&lt;0,00001).</p> |

| Item da EtD                           | Julgamento dos painelistas | Justificativa   |
|---------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Riscos:</b>                        | Pequeno                    | <p>A frequência dos eventos adversos é grande: 40% de náusea e em torno de 30% de hipocalcemia. Entretanto, náusea e hipocalcemia são dose dependente e a dose é maior quando o medicamento é introduzido tardiamente. A ampliação do uso implicará em uso mais precoce.</p> <p>Embora o risco de eventos adversos exista, são de pequena gravidade e não são impeditivos da prescrição.</p>  |
| <b>Balço dos riscos e benefícios:</b> | Favorece a intervenção     | <p>Embora não haja benefício na mortalidade, o benefício no controle dos parâmetros laboratoriais e na diminuição do RR das PTxs, o julgamento é favorável. Os painelistas consideraram importante esclarecer os critérios de inclusão e exclusão, considerando os pacientes com hipocalcemia. Destacam que o uso do cinacalcete pode não ser isolado e sim em associação aos análogos da vitamina D (calcitriol ou paricalcitol). Considerar os efeitos sinérgicos.</p>  |
| <b>Certeza da evidência:</b>          | Moderada                   | <p>Consideraram que os estudos tenham considerado que os pacientes/serviços tinham acesso às duas classes de medicamentos (intervenção e comparador), diferente do contexto brasileiro.</p>   |
| <b>Custos:</b>                        | Economia moderada          | <p>Destacam que o uso do cinacalcete pode não ser isolado e sim em associação aos análogos da vitamina D (calcitriol ou paricalcitol). Considerar os efeitos sinérgicos. Os painelistas consideraram que, apesar do custo do cinacalcete, a diminuição da necessidade de paratireoidectomias aliada à introdução precoce do medicamento, implicando em doses mais baixas, acarretam economia moderada de recursos. O impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre R\$ -1.640.864,62 e R\$ 12.754.246,38 no primeiro ano, considerando os cenários principal baseado nos dados do DAF e do SABEIS e o cenário epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre R\$ -10.740.743,86 e R\$ 94.812.141,73; considerando os mesmos cenários.</p> |
| <b>Custo-efetividade:</b>             | Favorece a intervenção     | <p>Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico. Ademais, em análise econômica detalhada no Relatório de Recomendação nº 704/2022 observou-se que a custo-efetividade do cinacalcete em comparação ao paricalcitol foi em uma economia pontual de R\$ 1.018,03 ao ano.</p>  |
| <b>Aceitabilidade:</b>                | Sim                        | <p>Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento</p>   |

| Item da EtD                          | Julgamento dos painelistas | Justificativa   |
|--------------------------------------|----------------------------|---|
|                                      |                            | baseado em consenso clínico.  |
| <b>Viabilidade de implementação:</b> | Sim                        | Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico. |
| <b>Outras considerações:</b>         | -                          | Não foram reportadas outras considerações.                                  |

PTX: paratireoidectomia; PTH: paratormônio; RR: risco relativo

Fonte: Autoria própria.

### **QUESTÃO 10: Devemos utilizar a desferroxamina para o diagnóstico de pacientes com intoxicação por alumínio em portadores de DRC?**

**Recomendação:** Recomendamos utilizar a desferroxamina para o diagnóstico de intoxicação por alumínio em pacientes portadores de DRC. (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com DRC estágios 2 a 5D

**Intervenção:** Dosagem de desferroxamina

**Comparador:** Dosagem de alumínio apenas

**Desfechos:** calcemia, fosfatemia e PTH dentro da normalidade, fraturas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

### **Métodos e resultados da busca:**

Para essa questão foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane, PMC, Epistemonikos, BVS e NICE e foram encontrados 646 registros. Destes, foram selecionados 35 estudos, sendo 34 publicados entre 1984 e 2014 e somente um artigo publicado em 2018, ou seja, um ano após o KDIGO (2017), que já possui uma recomendação específica para a questão avaliada. Esse único estudo de coorte observacional retrospectivo testou o efeito do corte no valor de 6 ng/mL (limite superior) do alumínio sérico em todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes em diálise. No entanto, os próprios autores apontam várias limitações do estudo que comprometem a qualidade da evidência, principalmente pela incapacidade de generalização. Como conclusão, ressaltou uma associação independente de um alto nível de alumínio ( $\geq 6$  ng/mL) e todas as causas de mortalidade em pacientes em hemodiálise crônica. Além disso,

sugeriram um efeito dose-dependente dos níveis séricos de alumínio sobre a mortalidade e ressaltaram que os níveis séricos de alumínio devem ser mantidos o mais baixo possível em pacientes em CHD. Como que não há literatura que modifique a recomendação que consta no *guideline* internacional KDIGO 2017 e, a SBN publicou em out/dez de 2021 uma recomendação específica nas Diretrizes Brasileiras para o tratamento e avaliação do DMO da DRC, optou-se por considerar os resultados do documento mais atual.

### Resumo das evidências:

Existem vários protocolos para a realização do diagnóstico, porém o que parece ser mais seguro e efetivo é a utilização de 5 mg/kg de desferroxamina (DFO).<sup>37</sup> O teste é feito com a administração de DFO na dose de 5 mg/kg de peso, uma hora antes do término ou após a sessão de hemodiálise. As amostras para dosagem de alumínio são coletadas antes da sessão na qual será feita a infusão (basal) e antes da próxima sessão de hemodiálise (estimulada). Em um estudo que avaliou 77 pacientes em TRS, um nível sérico de PTH abaixo de 150 pg/mL associado a um aumento do alumínio sérico maior que 50 mcg/L após a infusão da DFO demonstrou sensibilidade de 87% e especificidade de 95% para detecção de doença óssea por deposição de alumínio em biópsia óssea (padrão-ouro para o diagnóstico).<sup>38</sup>

### Considerações gerais e para implementação:

- *De acordo com os painelistas*, o uso da DFO como teste diagnóstico para intoxicação óssea por alumínio, pode ser feito no caso de suspeita clínica de intoxicação, exposição aguda ou crônica a fontes de alumínio e antes da realização da paratireoidectomia.
- O teste consiste em realizar duas coletas de sangue em jejum, para determinação dos níveis séricos de alumínio, sendo a 1ª e a 2ª coletas realizadas antes da 1ª e das 2ª sessões de hemodiálise da semana, respectivamente. Após o término da 1ª sessão de hemodiálise, infundir por via intravenosa a DFO (5 mg/kg, diluídos em 100 mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, durante 60 minutos).
- O resultado do teste é considerado "positivo" quando a diferença (delta) da concentração sérica de alumínio entre as duas dosagens for maior que 50 µg/L.

**QUESTÃO 11: Devemos utilizar a desferroxamina para o tratamento de pacientes com intoxicação por alumínio em portadores de DRC?**



**Recomendação:** Recomendamos utilizar a desferroxamina para o tratamento da intoxicação por alumínio em pacientes portadores de DRC. (recomendação não graduada)

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**População:** Pacientes com DRC estágios 2 a 5D

**Intervenção:** Desferroxamina

**Comparador:** Seguimento clínico sem intervenção ou placebo;

**Desfechos:** calcemia, fosfatemia e PTH dentro da normalidade, fraturas, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

## Métodos e resultados da busca:

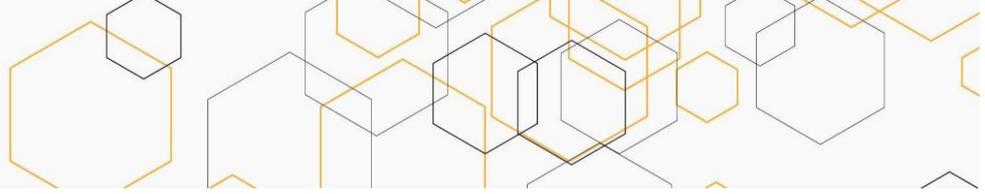
Para essa questão, não foi realizada busca sistemática da literatura. Essa recomendação já constava no PCDT anterior e foi mantida.

## Resumo das evidências:

A dose de DFO recomendada para o tratamento da intoxicação óssea por alumínio é de 5 mg/kg, uma vez por semana, ao término da 1ª sessão de hemodiálise da semana, por um período variável de 3 meses a 1 ano, dose cuja efetividade é semelhante à de doses mais elevadas, com a vantagem de ser associada a menos efeitos colaterais<sup>37-40</sup>.

## Considerações gerais e para implementação:

- Os painelistas recomendaram que a dose de DFO para o tratamento da intoxicação óssea por alumínio seja de 5 mg/kg, uma vez por semana, ao término da 1ª sessão de hemodiálise da semana, por um período variável de 3 meses a 1 ano
- Nos pacientes submetidos à diálise peritoneal, a administração de DFO pode ser feita por via intravenosa ou intraperitoneal, na mesma dose e frequência preconizadas para os pacientes em hemodiálise<sup>37-41</sup>. A infusão intravenosa deve ser feita lentamente, durante 60 minutos, fora do período de diálise (cavidade abdominal vazia). A diálise só deve ser reiniciada após um mínimo de 5 horas após o término da administração do medicamento.



## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: ferramentas para adaptação de Diretrizes clínicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
2. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from: [gradepro.org](http://gradepro.org).
3. Shea B J, Reeves B C, 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; 358 :j4008 doi:10.1136/bmj.j4008
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.
5. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international supplements*, 7(1), 1–59
7. Hollis B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005; 135: 317-322
8. Hollis B.W. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15: 489-494
9. Heaney R.P. Optimal vitamin D status. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 755
10. Steingrimsdottir Le et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005; 294: 2336-2341
11. Adami S et al. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone*. 2008; 42: 267-270
12. Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 624: 31-42

13. Simon J.A. Review: vitamin D supplementation decreases all-cause mortality in adults and older people. *Evid Based Med.* 2008; 13: 47
14. Wolf M et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 1004-1013
15. Davies K.M.et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1586-159
16. Gonzales E.A et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004; 24: 503-510
17. LaClair R.E et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 1026-1033
18. Brasil. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 801, de 25 de abril de 2017– Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).
19. Regidor DL et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 2193-2203
20. Blayney MJ et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int.* 2008; 74 (63): 655
21. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 3:57-61.
22. Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):701-8
23. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315(3):157-61.
24. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.* 1989;36(5):897-903.
25. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD006023.
26. Phannajit J, Wonghakaao N, Takkavatakarn K, Asawavichienjinda T, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol.* 2021 Jun 1. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3. Epub ahead of print. PMID: 34061337.
27. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):759-62.

28. Rocha LA, Neves MC, Montenegro FLM. Paratireoidectomia na doença renal crônica J Bras Nefrol. 2021;43(4 Suppl 1):669-73.
29. Clair F, Leenhardt L, Bourdeau A, Zingraff J, Robert D, Dubost C, et al. Effect of calcitriol in the control of plasma calcium after parathyroidectomy. A placebo-controlled, double-blind study in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 1987;46(1):18-22.
30. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010;31(2):165-70.
31. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(8):1427-32.
32. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):391-400.
33. Han T, Rong G, Quan D, Shu Y, Liang Z, She N, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *BioMed Res Int*. 2013; 2013: 320560.
34. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020;15(5):e0233705.
35. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
36. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep;76(3):321-330. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.439. Epub 2020 May 28. PMID: 32475604.
37. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, LEMONIATOU E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(10):1874-84
38. Barata J, D'Haese P, Pires C, Lamberts L, Simões J, De Broe M. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(1):125-32.
39. Canteros A, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata J. Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Jun 1;13(6):1538-42. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.6.1538> 27.

40. Kan W-C, Chien C-C, Wu C-C, Su S-B, Hwang J-C, Wang H-Y. Comparison of low-dose deferoxamine versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 May;25(5):1604-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp>
41. Diagnosis and treatment of aluminum overload in endstage renal failure patients. Consensus Conference. Paris, France, 27 June 1992. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8 Suppl 1:1-54.

