



Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 937

**Exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e
alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo
na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo**

2024 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, UNIVERSIDADE DE SOROCABA - NATS/UNISO

Jéssica Cumpian Silva

Mariana Del Grossi Moura

Cristiane de Cassia Bergamaschi

Luciane Cruz Lopes

Sílvio Barberato-Filho

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de quadros

QUADRO 1. PERGUNTA PICO (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E "OUTCOMES" [DESECHOS]) ESTRUTURADA PARA ALFACALCIDOL.	15
QUADRO 2. PERGUNTA PICO (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E "OUTCOMES" [DESECHOS]) ESTRUTURADA PARA HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO.	16
QUADRO 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS CONSULTADAS PARA ALFACALCIDOL.	16
QUADRO 4. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS CONSULTADAS PARA HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO.	17
QUADRO 5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA PARA ALFACALCIDOL.	21
QUADRO 6. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA PARA HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO.	26
QUADRO 7. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DO HIPOPARATIREOIDISMO.	29
QUADRO 8. OPINIÕES FAVORÁVEIS OU DESFAVORÁVEIS À EXCLUSÃO DO HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO E ALFACALCIDOL, AO SUS, PARA O TRATAMENTO DISTÚRBO MINERAL ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.	32
QUADRO 9. EFEITOS POSITIVOS E/OU FACILIDADES EM RELAÇÃO À EXPERIÊNCIA DE EXCLUSÃO DOS MEDICAMENTOS AVALIADOS.	33

Lista de tabelas

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DA DRC DE ACORDO COM A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (TFG).	11
TABELA 2. QUANTIDADE DISPENSADA DE ALFACALCIDOL POR CONDIÇÃO CLÍNICA E ANO, ENTRE 2013 E 2023, NO SUS.	14
TABELA 3. QUANTIDADE DE USUÁRIOS EM USO DE ALFACALCIDOL POR CONDIÇÃO CLÍNICA E ANO, ENTRE 2013 E 2023, NO SUS.	14
TABELA 4. QUANTIDADES DE HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO MOVIMENTADAS NOS ESTABELECIMENTOS DO SUS, ENTRE 2010 E 2014.	15
TABELA 5. CONTRIBUIÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 56/2024, DE ACORDO COM A ORIGEM.	31
TABELA 6. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 56/2024, NO FORMULÁRIO.	32

Lista de figuras

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA ALFACALCIDOL.	19
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO.	20

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	AS DOENÇAS	11
4.1	Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica	11
4.2	Hipoparatiroidismo.....	11
5.	TRATAMENTOS	12
5.1	Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica	12
5.2	Hipoparatiroidismo.....	13
6.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	13
6.1	Alfacalcidol.....	13
6.2	Hidróxido de alumínio	14
7.	PERGUNTA DE PESQUISA.....	15
7.1	Alfacalcidol.....	15
7.2	Hidróxido de alumínio	16
8.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS	16
8.1	Termos de busca e bases de dados	16
8.2	Seleção de estudos.	18
8.3	Caracterização dos estudos selecionados	20
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	28
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	30
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	30
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	31
13.1	Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec	32
13.2	Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia	33
13.3	Contribuições para o tópico de evidências clínicas	34
13.4	Contribuições para o tópico de estudos econômicos.....	35
13.5	Avaliação global das contribuições.....	35
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	35

15. DECISÃO	36
16. REFERÊNCIAS	37

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) e hipoparatiroidismo, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a exclusão dos medicamentos do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: alfacalcidol (cápsula mole de 0,25 mcg e 1 mcg); e hidróxido de alumínio (comprimido de 230 mg).

Indicação para exclusão de alfacalcidol: Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) e hipoparatiroidismo.

Indicação para exclusão de hidróxido de alumínio: DMO-DRC.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Justificativa da demanda: No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e Medicamentos do SUS (SIGTAP), é possível identificar que há dois procedimentos referentes ao medicamento alfacalcidol: 0,25 mcg e 1,0 mcg. Ambos permitem a dispensação do medicamento para tratamento de DMO-DRC e de hipoparatiroidismo, embora a versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DMO-DRC não inclua o medicamento como forma de tratamento (excluído no PCDT de 2017). Adicionalmente, o PCDT informa que o medicamento alfacalcidol foi retirado do tratamento por sua baixa utilização no Brasil e pela disponibilização atual de calcitriol e paricalcitol, ambos efetivos para o tratamento de DMO-DRC. Além disso, alfacalcidol, comparado a calcitriol e paricalcitol, não apresenta maior efetividade ou benefícios no tratamento da doença. No PCDT vigente de hipoparatiroidismo (2016), alfacalcidol ainda é preconizado; no entanto, esse PCDT está sendo atualizado e um dos encaminhamentos da reunião de escopo é a exclusão de alfacalcidol devido à sua não utilização, conforme relato de especialistas e série histórica de dispensação no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS. O SIGTAP aponta que existem cinco procedimentos referentes ao uso do medicamento hidróxido de alumínio, disponíveis em diferentes concentrações: 230 mg (comprimidos); 300 mg (comprimidos); 61,5 mg/mL (suspensão oral, frascos contendo 100 mL, 150 mL e 240 mL). Entretanto, é importante destacar que as apresentações desse medicamento em comprimidos de 300 mg ou suspensão oral na concentração de 61,5 mg/mL em frascos de 100 mL, 150 mL ou 240 mL foram excluídas do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Portaria SCTIE/MS nº 83/2021, devido à ausência de registro válido no Brasil. Portanto, apenas o hidróxido de alumínio em comprimidos de 230 mg permanece incorporado ao SUS. Até o momento, não existe PCDT que preconize o uso desse medicamento em qualquer apresentação descrita no código da CID-10, por exemplo, Distúrbios no Metabolismo de Fósforo e Doença Renal em fase final. É possível identificar que o PCDT mais recente de Hiperfosfatemia de Insuficiência Renal Crônica não preconiza esse medicamento para o tratamento dessas condições por risco de toxicidade pelo alumínio, incluindo doença óssea adinâmica e osteomalácia, anemia e encefalopatia da diálise. Portanto, devido aos riscos de toxicidade e ausência de estudos clínicos adequados que comprovem a segurança na utilização do medicamento, ele foi excluído do PCDT. Desta forma, faz-se necessário a exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol no âmbito do SUS.

Dados de utilização dos medicamentos no SUS: Com base nos dados do Ministério da Saúde, da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) e do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), observou-se redução gradual no uso de alfacalcidol e hidróxido de alumínio no tratamento de hipoparatiroidismo e DMO-DRC, no âmbito do SUS nos últimos anos. Assim, a partir de 2020 já não mais havia dispensações para ambos os medicamentos, em qualquer uma das indicações avaliadas neste relatório.

Perguntas de pesquisa: 1) Alfacalcidol é igualmente eficaz e seguro, quando comparado a calcitriol e paricalcitol, no tratamento de DMO-DRC e hipoparatiroidismo? 2) Hidróxido de alumínio é igualmente eficaz e seguro, quando comparado a carbonato de cálcio e sevelâmer, no tratamento de DMO-DRC?

Busca por evidências: Com base nas perguntas PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (PubMed), EMBASE e Cochrane Library em 12 de abril de 2024. Foram conduzidas duas estratégias de busca (uma para alfacalcidol e outra para hidróxido de alumínio), por meio das quais foram selecionados artigos que avaliaram o uso de alfacalcidol ou hidróxido de alumínio em comparação com calcitriol e paricalcitol e carbonato de cálcio e sevelâmer, respectivamente, para o tratamento de pacientes com DMO-DRC e hipoparatiroidismo. Para as buscas de alfacalcidol, foram resgatados

255 estudos e, após o processo de triagem, 6 foram incluídos neste documento. Já para as buscas do hidróxido de alumínio, 88 registros foram recuperados, e 3 estudos foram incluídos neste relatório. Como resultado, verificou-se que os medicamentos substitutos de cada uma das intervenções a serem excluídas apresentaram eficácia considerada similar no tratamento do hipoparatiroidismo e DMO-DRC e, no caso da substituição do hidróxido de alumínio, um perfil de segurança favorável, minimizando riscos de toxicidade.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificadas tecnologias para o tratamento do distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica. Foram identificadas duas tecnologias para o tratamento do hipoparatiroidismo: eneboparatida (agonista do receptor do hormônio da paratireoide, sem registro) e palopegteriparatida (ligante e agonista do receptor do hormônio da paratireoide, registrado na EMA em 2023).

Considerações finais: Verificou-se que alfacalcidol e hidróxido de alumínio tiveram um declínio acentuado em sua utilização para as indicações em análise, chegando a não ser mais dispensados nos últimos anos. Adicionalmente, a partir das revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados selecionados, observou-se que os fármacos substitutos demonstraram eficácia considerada equivalente no manejo do hipoparatiroidismo e DMO-DRC e, no caso da substituição do hidróxido de alumínio, um perfil de segurança favorável, minimizando riscos de toxicidade.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 29/2024 esteve aberta durante o período de 16/05/2024 a 27/05/2024 e recebeu duas inscrições. Entretanto, os inscritos não atendiam às especificidades. Assim, não houve a participação.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 20ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 23 de agosto de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão do hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo no SUS. Os membros do Comitê consideraram que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS contemplariam a população que tinha indicação ao hidróxido de alumínio e alfacalcidol. Portanto, não ficará desassistida, em termos terapêuticos.

Consulta pública: Foram recebidas três contribuições por meio do formulário, sendo duas enviadas por Organizações da Sociedade Civil e uma por paciente. Uma das contribuições enviadas por Organizações Civis foi favorável à exclusão tanto do hidróxido de alumínio quanto do alfacalcidol; no entanto, a outra contribuição se manifestou contrária à exclusão do alfacalcidol. Os argumentos mais citados apoiando a exclusão do hidróxido de alumínio foram as incertezas nos efeitos; a disponibilidade de alternativas terapêuticas como carbonato de cálcio e sevelâmer; os efeitos adversos e a toxicidade do alumínio. Os argumentos defendendo a não exclusão de alfacalcidol apontaram eventual desabastecimento das alternativas terapêuticas no SUS (calcitriol e paricalcitol); outras indicações terapêuticas em casos de hipoparatiroidismo prolongado e "fome óssea" pós-paratireoidectomia; e vantagem posológica. Por fim, considerou-se que as contribuições recebidas na Consulta Pública estiveram alinhadas com a recomendação preliminar da Conitec, não justificando mudança de entendimento sobre o tema.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 134ª Reunião Ordinária, no dia 02 de outubro de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo. Os membros do Comitê mantiveram seu entendimento de que o regime terapêutico, sem essas tecnologias, não afeta o tratamento das doenças avaliadas, já que esses medicamentos estão em desuso e que há oferta de outras tecnologias no SUS para suprir as necessidades. Desta forma, os argumentos apresentados na apreciação inicial foram reforçados e a recomendação de exclusão se manteve. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 934/2024.

Decisão: excluir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica e hipoparatiroidismo, conforme Diário Oficial da União, número 232, seção 1, página 150, em 3 de dezembro de 2024.

4. AS DOENÇAS

4.1 Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica

O Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) é considerado um problema de saúde pública crescente em todo o mundo. Além disso, pode ser acompanhado por comorbidades que potencializam o risco de perda da função renal. Entre as comorbidades que a DRC pode apresentar, destaca-se o DMO, que pode levar a diagnósticos de doença óssea e cardiovascular, resultando em fraturas por deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças (1,2).

O DMO-DRC pode ser fator de risco para calcificação vascular e está associado fortemente ao aparecimento de doenças cardiovasculares. Os mecanismos comuns à doença óssea e à doença cardiovascular estão associados às evidências de alterações na remodelação óssea, que favorecem o desenvolvimento de calcificações ósseas e, principalmente, alterações vasculares importantes (3,4).

Mudanças no metabolismo de minerais e ossos são frequentes em pacientes com DRC, tornando-se evidentes já nas fases iniciais da doença. Essa alteração pode ser identificada quando a taxa de filtração glomerular se aproxima de 60 mL por minuto e pode avançar à medida que a função renal se deteriora (5). Essas informações estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação da DRC de acordo com a Taxa de Filtração Glomerular (TFG).

Estágio	TFG (mL/min por 1,73m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3A	45-59	TFG moderadamente diminuída
3B	30-44	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 (6).

4.2 Hipoparatiroidismo

Uma condição comum em pacientes com DMO-DRC é o hipoparatiroidismo. Esta condição surge como uma reação adaptativa às mudanças na homeostase do cálcio e fósforo, que ocorrem devido à deterioração da função renal; alguns fatores podem influenciar as concentrações de cálcio e fósforo, bem como os níveis dos hormônios que os regulam, como o hormônio paratireoideo (PTH) e o calcitriol (7,8).

O hipoparatiroidismo é caracterizado pela diminuição da liberação do PTH. Esse distúrbio se manifesta por meio dos sinais e sintomas da hipocalcemia (9). A causa mais comum de hipoparatiroidismo é o trauma cirúrgico, especialmente em procedimentos envolvendo a tireoide, paratiroides e neoplasias de cabeça e pescoço (10,11). Nesses casos, o hipoparatiroidismo pode ser transitório ou definitivo. No período pós-operatório de cirurgias de tireoide, o hipoparatiroidismo transitório ocorre cerca de 20 vezes mais frequentemente do que o definitivo. Além disso, doenças autoimunes das paratiroides, como a síndrome poliglandular autoimune tipo I, também estão entre as causas mais frequentes. Essa síndrome é caracterizada pela associação de insuficiência adrenal, candidíase mucocutânea crônica e hipoparatiroidismo (12,13).

Outras causas menos comuns incluem doenças genéticas, doenças infiltrativas, doenças de depósito e lesões por irradiação. Além disso, existem casos idiopáticos em que a causa não é claramente identificada. Vale ressaltar que o hipoparatiroidismo também pode ser decorrente de distúrbios do magnésio, como a hipomagnesemia ou hipermagnesemia. Quando associado a esses distúrbios, é chamado de hipoparatiroidismo funcional, pois é reversível com a correção do desequilíbrio de magnésio (14,15).

5. TRATAMENTOS

5.1 Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica

No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e Medicamentos do SUS (SIGTAP), é possível identificar que há dois procedimentos referentes ao medicamento alfacalcidol para tratamento de DMO-DRC (16):

1. alfacalcidol 0,25 mcg;
2. alfacalcidol 1,0 mcg.

Para tratamento de DMO-DRC, o SUS oferece opções terapêuticas para o alfacalcidol, como: a) calcitriol em cápsulas de 0,25 mcg e b) paricalcitol ampolas de 1 mL com concentração de 5,0 µg/mL (17).

No SIGTAP, também existem cinco procedimentos referentes ao uso do medicamento hidróxido de alumínio para tratamento de DMO-DRC nas seguintes concentrações (16):

1. hidróxido de alumínio, comprimido de 230 mg;
2. hidróxido de alumínio, comprimido de 300 mg;
3. hidróxido de alumínio 61,5 mg/mL em suspensão oral, frasco de 100 mL;
4. hidróxido de alumínio 61,5 mg/mL em suspensão oral, frasco de 150 mL;
5. hidróxido de alumínio 61,5 mg/mL em suspensão oral, frasco de 240 mL.

Entretanto, é importante destacar que as apresentações desse medicamento em comprimidos de 300 mg ou suspensão oral na concentração de 61,5 mg/mL em frascos de 100 mL, 150 mL ou 240 mL foram excluídas do SUS devido à ausência de registro válido no Brasil (16). Portanto, apenas o hidróxido de alumínio em comprimidos de 230 mg permanece incorporado ao SUS.

Para o tratamento com hidróxido de alumínio, as opções terapêuticas são: a) carbonato de cálcio, comprimido de 1.250 mg equivalente a 500 mg de cálcio e b) cloridrato de sevelâmer, comprimido revestido de 800 mg (17).

Desta forma, existem alternativas terapêuticas no SUS para hidróxido de alumínio e alfacalcidol, que atendem às necessidades da população que precisa de tratamento para DMO-DRC.

5.2 Hipoparatiroidismo

No SIGTAP, é possível identificar que há dois procedimentos referentes ao medicamento alfacalcidol (18):

1. alfacalcidol 0,25 mcg;
2. alfacalcidol 1,0 mcg.

Para o tratamento do hipoparatiroidismo no SUS, estão disponíveis calcitriol em cápsulas de 0,25 mcg e paricalcitol em ampolas de 1 mL com 5,0 µg/ML, como alternativas terapêuticas para alfacalcidol (17).

6. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

6.1 Alfacalcidol

No SIGTAP, o medicamento alfacalcidol é dispensado para tratamento de DMO-DRC e de hipoparatiroidismo. No entanto, desde 2017, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DMO-DRC não preconiza o medicamento alfacalcidol como alternativa de tratamento (16,18). Adicionalmente, no PCDT é informado que o medicamento alfacalcidol foi excluído por baixa utilização no Brasil e pela disponibilização de calcitriol e paricalcitol, ambos efetivos para o tratamento do DMO-DRC. Além disso, alfacalcidol, comparado a calcitriol e paricalcitol, não apresenta maior efetividade ou benefícios no tratamento da doença (17).

No PCDT vigente de hipoparatiroidismo (2016), alfacalcidol ainda é preconizado; no entanto, esse PCDT está sendo atualizado e um dos encaminhamentos da reunião de escopo é a exclusão de alfacalcidol devido à sua não utilização, conforme relato de especialistas e série histórica de dispensação no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do SUS. Por esse motivo, foi solicitada a exclusão do alfacalcidol no âmbito do SUS (16,18).

Com base nos dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2013 a dezembro 2023, obteve-se a quantidade dispensada de alfacalcidol nos últimos 10 anos, conforme representado na Tabela 2.

Tabela 2. Quantidade dispensada de alfacalcidol por condição clínica e ano, entre 2013 e 2023, no SUS.

MEDICAMENTO	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
DOENÇA RENAL CRÔNICA											
Alfacalcidol 0,25 mcg	324.109	138.418	175.011	195.915	91.642	502	348	0	0	0	0
Alfacalcidol 1,0 mcg	61.650	50.398	52.563	52.212	22.326	0	0	0	0	0	0
HIPOPITUITARISMO											
Alfacalcidol 0,25 mcg	82.380	41.580	46.314	46.674	28.170	0	0	0	0	0	0
Alfacalcidol 1,0 mcg	10.440	9.270	8.850	6.330	3.150	0	0	0	0	0	0

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

Também, a partir da Sabeis, foram extraídos dados referentes à quantidade de usuários de alfacalcidol no SUS, entre 2013 e 2023 (Tabela 3).

Tabela 3. Quantidade de usuários em uso de alfacalcidol por condição clínica e ano, entre 2013 e 2023, no SUS.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
DOENÇA RENAL CRÔNICA	2.038	864	1.023	860	685	8	5	0	0	0	0
HIPOPITUITARISMO	167	93	79	93	85	0	0	0	0	0	0

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

6.2 Hidróxido de alumínio

O PCDT de Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica não preconiza o uso de hidróxido de alumínio devido ao risco de toxicidade pelo alumínio, incluindo doença óssea adinâmica e osteomalácia, anemia e encefalopatia da diálise (18). Portanto, com os riscos de toxicidade e ausência de estudos clínicos adequados que comprovem a segurança na utilização do medicamento, hidróxido de alumínio encontra-se em desuso (16,18).

Informações obtidas do Ministério da Saúde (SIA/SUS) para os quantitativos movimentados em estabelecimentos do SUS para o hidróxido de alumínio, entre 2010 e 2014, estão representados na Tabela 4. Não há registro de dispensação de hidróxido de alumínio após setembro de 2014.

Tabela 4. Quantidades de Hidróxido de alumínio movimentadas nos estabelecimentos do SUS, entre 2010 e 2014.

Apresentação	Quantidade dispensada por ano				
	2010	2011	2012	2013	2014
Hidróxido de alumínio 230 mg	0	0	0	32	3
Total	0	0	0	32	3

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

É possível constatar que as tecnologias analisadas apresentaram declínio de uso nos últimos anos disponíveis para verificação, como pode ser visto nas Tabelas.

7. PERGUNTA DE PESQUISA

Com base nas informações sobre a dispensação dos medicamentos alfacalcidol e hidróxido de alumínio, é possível identificar queda acentuada e ausência na utilização nos últimos anos disponíveis. Desta forma, o objetivo deste relatório é buscar evidências científicas que subsidiem a exclusão de alfacalcidol e hidróxido de alumínio, sem potencial prejuízo aos pacientes com DMO-DRC e hipoparatiroidismo, já que o SUS oferece alternativas terapêuticas para essas indicações: a) para hidróxido de alumínio: carbonato de cálcio e cloridrato de sevelâmer; b) para alfacalcidol: calcitriol e paricalcitol.

7.1 Alfacalcidol

Pergunta: Alfacalcidol é igualmente eficaz e seguro, quando comparado a calcitriol e paricalcitol, no tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e hipoparatiroidismo?

Quadro 1. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada para alfacalcidol.

População	Pacientes em tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo
Intervenção (tecnologia)	Alfacalcidol
Comparador	Calcitriol e paricalcitol
Desfechos (Outcomes)	Redução dos níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfato e vitamina D; mortalidade; níveis de hormônio paratireoideo (PTH); eventos adversos e necessidade de dose aglutinante de fosfato.
Tipo de estudo	Revisão sistemática (seguida ou não de meta-análise) e ensaio clínico randomizado (ECR).

7.2 Hidróxido de alumínio

Pergunta: Hidróxido de alumínio é igualmente eficaz e seguro, quando comparado a carbonato de cálcio e sevelâmer, no tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica?

Quadro 2. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada para hidróxido de alumínio.

População	Pacientes em tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica
Intervenção (tecnologia)	Hidróxido de alumínio
Comparador	Carbonato de cálcio e cloridrato de sevelâmer
Desfechos (Outcomes)	Risco de toxicidade pelo alumínio; doença óssea adinâmica; osteomalácia, anemia; encefalopatia da diálise; morbidade musculoesquelética e cardiovascular; hospitalizações e mortalidade.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise) e ensaios clínicos randomizados (ECR).

8. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

8.1 Termos de busca e bases de dados

Com base nas perguntas PICO, buscas nas bases de dados *Medline (PubMed)*, *EMBASE* e *The Cochrane Library* foram realizadas em 12 de abril de 2024. Os quadros 3 e 4 detalham as estratégias de busca em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 3. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para alfacalcidol.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	#1 "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiency Chronic) OR (Chronic Kidney Disease*) OR (Bone Mineral Disorder) OR "Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder"[Mesh] OR (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder) OR (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) OR (Renal Osteodystroph*) OR (CKD-MBD) OR "Hypoparathyroidism"[Mesh] OR Hypoparathyroidism OR (Hypoparathyroidism Idiopathic) OR "Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh] OR (Secondary Hyperparathyroidism*) AND #2 "alfacalcidol" [Supplementary Concept] OR alfacalcidol OR (1 alpha-hydroxyvitamin D3) OR (1-alpha-oxcholecalciferol) OR (1-hydroxycholecalciferol) OR (1 alpha-hydroxycholecalciferol) OR (1alpha-OHD3) OR (1-hydroxycholecalciferol) OR AlfaD AND #3 "paricalcitol" [Supplementary Concept] OR paricalcitol OR "Calcitriol"[Mesh] OR calcitriol #4 #1 AND #2 AND #3 FILTRO: systematic review e RCT	25
EMBASE	#1 (Renal Insufficiency Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiency Chronic) OR (Chronic Kidney Disease*) OR (Bone Mineral Disorder) OR (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder) OR (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) OR (Renal Osteodystroph*) OR (CKD-MBD) OR "Hypoparathyroidism" OR Hypoparathyroidism OR (Hypoparathyroidism Idiopathic) OR "Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh] OR (Secondary Hyperparathyroidism*)	171

	#2 "alfacalcidol" OR alfacalcidol OR (1 alpha-hydroxyvitamin D3) OR (1-alpha-oxycholecalciferol) OR (1-hydroxycholecalciferol) OR (1 alpha-hydroxycholecalciferol) OR (1alpha-OHD3) OR (1-hydroxycholecalciferol) OR AlfaD #3 "paricalcitol" OR paricalcitol OR "Calcitriol" OR calcitriol #4 #1 AND #2 AND #3 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	
The Cochrane Library	#1 (Renal Insufficiency Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiency Chronic) OR (Chronic Kidney Disease*) OR (Bone Mineral Disorder) OR (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder) OR (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) OR (Renal Osteodystroph*) OR (CKD-MBD) OR "Hypoparathyroidism" OR Hypoparathyroidism OR (Hypoparathyroidism Idiopathic) OR "Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh] OR (Secondary Hyperparathyroidism*) #2 alfacalcidol OR (1 alpha-hydroxyvitamin D3) OR (1-alpha-oxycholecalciferol) OR (1-hydroxycholecalciferol) OR (1 alpha-hydroxycholecalciferol) OR (1alpha-OHD3) OR (1-hydroxycholecalciferol) OR AlfaD #3 paricalcitol OR calcitriol #4 #1 AND #2 AND #3	59
Total		255

Fonte: elaboração própria.

Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para hidróxido de alumínio.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	#1 "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiency Chronic) OR (Chronic Kidney Disease*) OR (Bone Mineral Disorder) OR "Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder"[Mesh] OR (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder) OR (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) OR (Renal Osteodystroph*) OR (CKD-MBD) OR "Hyperparathyroidism, Secondary"[Mesh] OR (Secondary Hyperparathyroidism*) OR "Hyperphosphatemia"[Mesh] #2 "Aluminum Hydroxide"[Mesh] OR (hydrated alumina) OR (hydroxide aluminum) #3 "Calcium Carbonate"[Mesh] OR (Carbonate Calcium) OR sevelamer #4 #1 AND #2 AND #3 FILTRO: systematic review e RCT	13
EMBASE	#1 (Renal Insufficiency Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiency Chronic) OR (Chronic Kidney Disease*) OR (Bone Mineral Disorder) OR (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder) OR (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) OR (Renal Osteodystroph*) OR (CKD-MBD) OR (Secondary Hyperparathyroidism*) OR Hyperphosphatemia #2 (aluminum hydroxide) OR (hydrated alumina) #3 (Carbonate Calcium) OR sevelamer #4 #1 AND #2 AND #3 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)	45
The Cochrane Library	#1 (Renal Insufficiency Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiency Chronic) OR (Chronic Kidney Disease*) OR (Bone Mineral Disorder) OR (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder) OR (Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder) OR (Renal Osteodystroph*) OR (CKD-MBD) OR (Secondary Hyperparathyroidism*) OR Hyperphosphatemia #2 (aluminum hydroxide) OR (hydrated alumina) #3 (Carbonate Calcium) OR sevelamer #4 #1 AND #2 AND #3	30
Total		88

Fonte: elaboração própria.

8.2 Seleção de estudos.

Os artigos foram triados e selecionados por dois pesquisadores, e aqueles identificados como relevantes para a elaboração deste relatório foram incluídos no texto. Em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado.

Critérios de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos: revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaio clínico randomizado (ECR), sem restrição de data de publicação e idioma, que avaliaram o uso de alfacalcidol no tratamento de pacientes com DMO-DRC e hipoparatiroidismo ou de hidróxido de alumínio no tratamento de pacientes com DMO-DRC.

Critérios de exclusão: não foram considerados na seleção, estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos observacionais, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações.

As figuras 1 e 2 apresentam, respectivamente, os fluxogramas completos das etapas de seleção de estudos para alfacalcidol e hidróxido de alumínio.

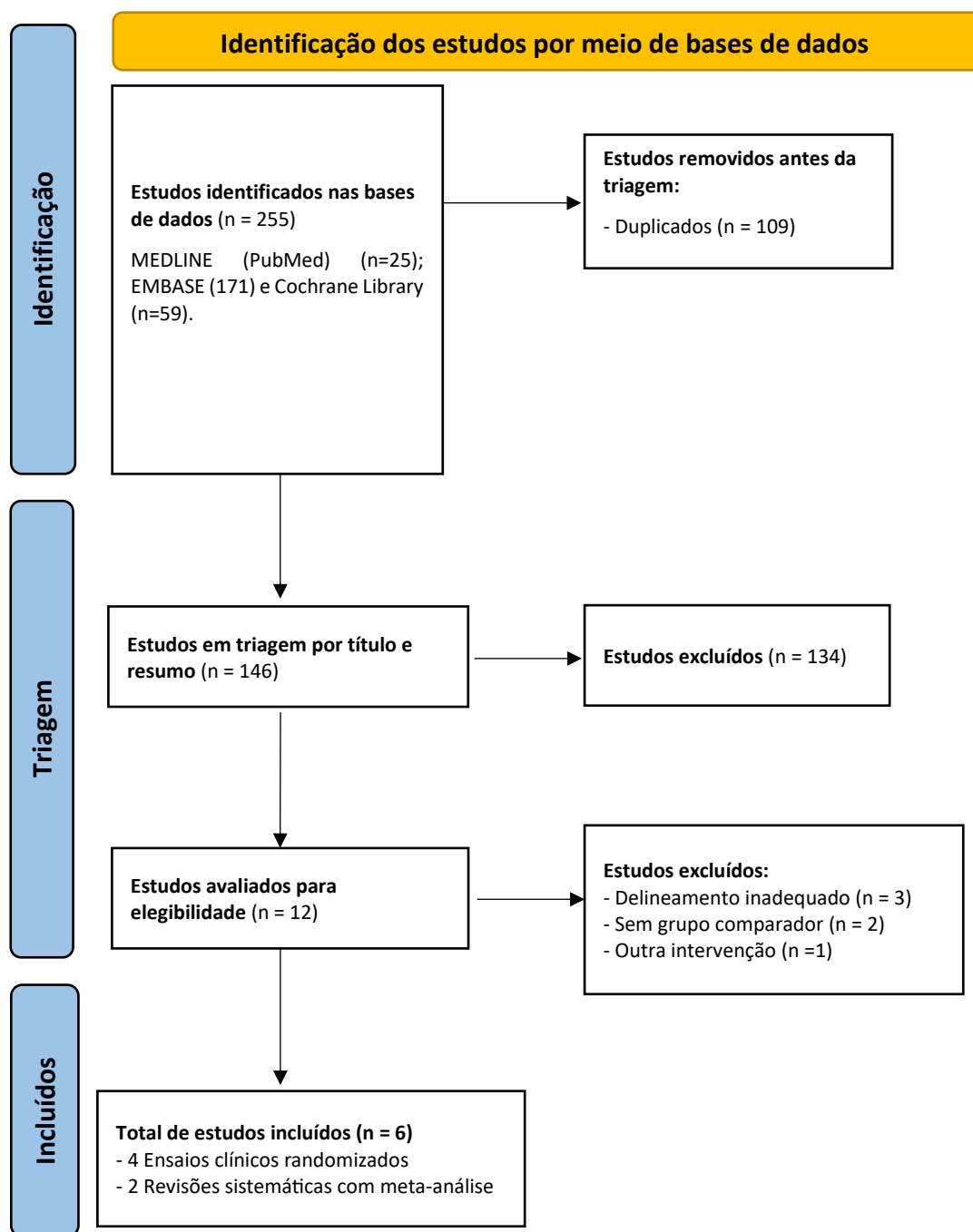


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção de estudos para alfacalcidol.

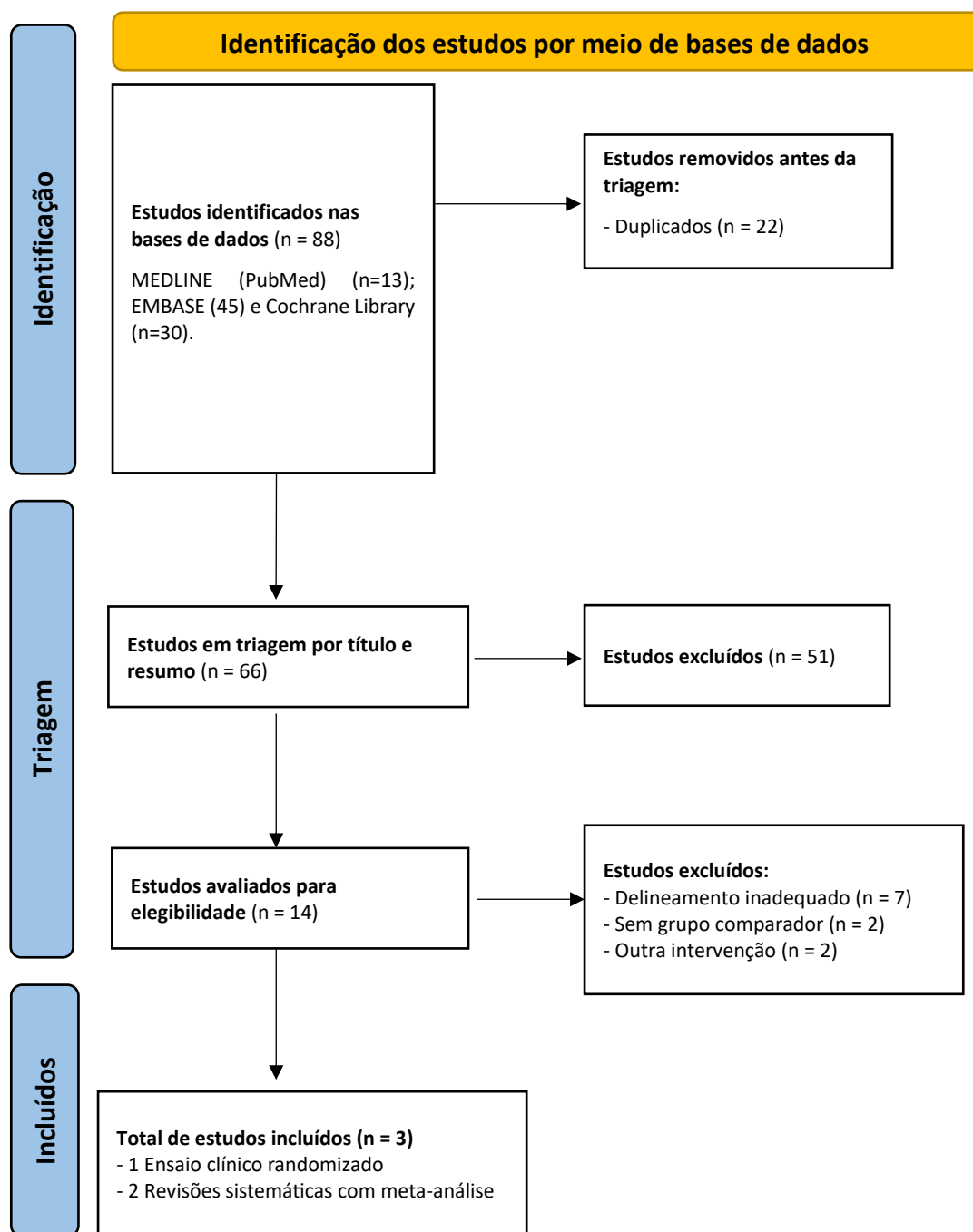


Figura 2. Fluxograma das etapas de seleção de estudos para hidróxido de alumínio.

8.3 Caracterização dos estudos selecionados

Nos quadros 5 e 6 são apresentadas as características dos estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório de exclusão de alfacalcidol e de hidróxido de alumínio, respectivamente.

Quadro 5. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada para alfacalcidol.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	População	Número de participantes	Tecnologia avaliada vs comparador	Dose/frequência/duração
Saha; Sreenivas; Goswami, 2021 (19)	Ensaio clínico randomizado	Índia	Pacientes com hipoparatiroidismo Idiopático	45 pacientes	Alfacalcidol vs. calcitriol	Dose diária de 0,5 a 1,0 mcg de alfacalcidol e 1,0 a 2,0 g de carbonato de cálcio (comprimido de 500 mg de cálcio e 250 UI de colecalciferol)
Geng <i>et al.</i> , 2020 (20)	Revisão sistemática com meta-análise	Diversos	Pacientes em hemodiálise	15 ensaios clínicos randomizados com total de 110.544 pacientes	Paricalcitol vs. outros ativadores do receptor de vitamina D (calcitriol, alfacalcidol ou maxacalcitol)	A revisão reporta diferentes doses, frequências e duração de tratamento
Xie <i>et al.</i> , 2017 (21)	Revisão sistemática com meta-análise	Diversos	Pacientes em diálise com hiperparatiroidismo secundário	8 ensaios clínicos randomizados com total de 759 pacientes	Paricalcitol vs. vitamina D (calcitriol, alfacalcidol e maxacalcitol)	A revisão reporta diferentes doses, frequências e duração de tratamento
Moe; Wazny; Martin, 2008 (22)	Ensaio clínico randomizado	Canadá	Pacientes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário	5 indivíduos adultos	Calcitriol vs. alfacalcidol	Calcitriol oral ou alfacalcidol oral 0,75 mcg três vezes por semana durante seis semanas. Após um período de eliminação de quatro semanas, os pacientes passaram a receber o medicamento alternativo por seis semanas, com duração total de 16 semanas
Kiattisunthorn <i>et al.</i> , 2011 (23)	Ensaio clínico randomizado	Tailândia	Pacientes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário	16 pacientes	Calcitriol vs. alfacalcidol	Calcitriol 1-2 mg/semana ou alfacalcidol 2-4 mg/semana administrados 2 ou 3 vezes por semana de acordo com a frequência de PTH > 53 pmol/L Calcitriol 1,5-3 mg/semana ou alfacalcidol 3-5 mg/semana, administrado 2 ou 3 vezes por semana de acordo com a frequência de PTH >53 pmol/L. Duração total de 24 semanas As doses foram ajustadas durante o período de estudo de acordo com os níveis de PTH nas últimas 4 semanas.



						PTH acima da meta e não diminuiu em pelo menos 25% = aumentar a dose em 50% em relação a última dose. PTH diminuiu entre 25,1% e 50% = continuar a mesma dose. PTH diminuiu >50% = diminuir a dose em 25% em relação a última dose. PTH <10,5 pmol/L ou cálcio >2,87 mmol/L ou fósforo >2,42 mmol/L = reter cálcio até 2,62 ou fósforo <1,94 mmol/L ou PTH >32 pmol/L, então reiniciar com metade da dose anterior.
Hansen <i>et al.</i> , 2012 (24)	Estudo cruzado multicêntrico, aberto e randomizado	Dinamarca	Pacientes em hemodiálise com hiperparatireoidismo secundário	57 pacientes	Alfacalcidol vs. paricalcitol	Período sem suplementação de vitamina D por 6 semanas, após início da intervenção por 16 semanas, depois novamente um período de 6 semanas sem suplementação de vitamina D. Posteriormente, os pacientes recebem o tratamento oposto ao recebido anteriormente por mais 16 semanas. Os medicamentos são administrados no final do tratamento de hemodiálise de 2 a 3 vezes por semana, dependendo da frequência da hemodiálise. A dose inicial de alfacalcidol é de 3 µg por semana e a dose inicial de paricalcitol é de 9 µg por semana. Toda semana a dose é aumentada em 50% de acordo com o nível plasmático de fosfato, cálcio e iPTH. Caso esses indicadores estejam fora do recomendado a dose pode ser mantida, reduzida ou suspensa

Legenda: iPTH: intact parathyroid hormone; PTH: parathyroid hormone.

Fonte: elaboração própria.

No estudo de Saha; Sreenivas; Goswami (2021) (19), os participantes foram submetidos a avaliações regulares na clínica, com intervalos de 3 a 6 meses, para monitoramento dos níveis de cálcio sérico total, fósforo, creatinina e excreção urinária de cálcio em um período de 24 horas. Os resultados indicaram que tanto alfacalcidol quanto calcitriol apresentaram eficácia semelhante no controle dos níveis de cálcio em pacientes com hipoparatiroidismo. Entre os 18 pacientes tratados com alfacalcidol, apenas dois apresentaram níveis séricos de cálcio superiores a 10,6 mg/dL durante o acompanhamento ($p > 0,68$). Resultados comparáveis foram observados nos 24 pacientes que receberam calcitriol, dos quais cinco apresentaram níveis séricos de cálcio acima de 10,6 mg/dL. Em relação à ocorrência de hipercalcemia grave, um paciente do grupo alfacalcidol e dois do grupo calcitriol foram identificados. No entanto, nenhum dos pacientes apresentou níveis séricos de cálcio inferiores a 7,0 mg/dL ou necessitou de atendimento de emergência (19).

Em resumo, tanto alfacalcidol quanto calcitriol demonstraram eficácia equivalente na promoção do equilíbrio do cálcio em pacientes com hipoparatiroidismo, além de manterem níveis fisiológicos adequados de vitamina D. Apesar de calcitriol apresentar potência duas vezes superior à alfacalcidol nesse contexto, essa vantagem não se traduziu em benefícios econômicos significativos devido ao seu custo mais elevado. Ambos os tratamentos, no entanto, não foram capazes de corrigir a hiperfosfatemia; a hipercalcúria persistiu em grande parte dos pacientes, mesmo com uma resposta bioadaptativa adequada. Os autores concluíram que são necessários estudos adicionais para explorar outras estratégias terapêuticas, como o uso de diuréticos tiazídicos e agentes quelantes de fosfato, para o tratamento eficaz da hipercalcúria e hiperfosfatemia em pacientes com hipoparatiroidismo (19).

Geng *et al.* (2020) (20) conduziram uma revisão sistemática comparando o uso de paricalcitol, calcitriol e alfacalcidol em pacientes submetidos à hemodiálise. Paricalcitol apresentou superioridade em relação a alfacalcidol na redução da taxa de mortalidade e dos níveis de PTH. No entanto, a eficácia de paricalcitol na redução dos níveis séricos de cálcio e fósforo necessita ser comprovada. Neste estudo, quando analisados especificamente os 15 ECRs, observou-se aumento nos níveis séricos de cálcio no grupo tratado com paricalcitol em comparação com alfacalcidol e calcitriol, com diferença média padronizada (DMP) de 2,14 (IC 95%: 0,90–3,38; $p = 0,0007$). Por outro lado, nos estudos não-randomizados, as alterações nos níveis séricos de cálcio foram significativamente menores no grupo paricalcitol, com DMP combinada de -0,85 (IC 95%: -1,34–0,35; $p = 0,0008$). Além disso, a análise dos estudos não randomizados de intervenções também mostrou redução significativa nos níveis séricos de fósforo no grupo tratado com paricalcitol [DMP -0,57 e (IC 95%: -1,00–0,13; $p = 0,01$)]. Não foram encontradas diferenças significativas na incidência de hipercalcemia, hiperfosfatemia ou eventos adversos entre os grupos. Em resumo, os resultados sugerem que paricalcitol parece ser mais eficaz que alfacalcidol e calcitriol na redução da mortalidade e dos níveis de hormônio paratireoideo intacto (iPTH) em pacientes em hemodiálise. No entanto, a eficácia relativa de paricalcitol na redução dos níveis séricos de cálcio e fósforo requer investigação adicional; não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos.

A revisão sistemática de Xie *et al.* (2017) (22) incluiu cinco ensaios clínicos com um total de 696 pacientes para avaliar a porcentagem de pacientes que atingiram a redução alvo no iPTH desde o início do tratamento. O risco relativo (RR) para a supressão do iPTH com paricalcitol em comparação com calcitriol, alfacalcidol e maxacalcitol foi de 1,01 (IC

95%: 0,87–1,18; $p = 0,85$), indicando eficácia comparável entre os grupos. Não foram observadas diferenças significativas na supressão do iPTH com paricalcitol em comparação com calcitriol, alfacalcidol e maxacalcitol em nenhuma das análises de subgrupos realizadas. Não houve diferenças na incidência de hipercalcemia (RR: 0,95; IC 95%: 0,74–1,21; $p=0,65$) e hiperfosfatemia (RR: 0,94; IC 95%: 0,77–1,16; $p = 0,58$).

O ensaio clínico de Moe; Wazny; Martin (2008) (22) comparou os efeitos de doses equivalentes de calcitriol oral e alfacalcidol nas concentrações de iPTH no tratamento do hiperparatireoidismo secundário na DRC. Além disso, foram avaliados desfechos secundários, incluindo os níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D3, concentrações de cálcio e fosfato e a necessidade de dose de aglutinante de fosfato. Cinco adultos em hemodiálise, sem histórico de uso de análogos da vitamina D e que apresentavam concentrações de iPTH de 20 pmol/L foram submetidos a um regime de tratamento cruzado ao longo de 16 semanas, na qual receberam calcitriol oral ou alfacalcidol oral em dose de 0,75 mcg, três vezes por semana durante, por seis semanas. Após intervalo de quatro semanas para eliminação do medicamento, os fármacos foram substituídos pelo tratamento alternativo por seis semanas. Foi observado que o uso oral de calcitriol resultou em supressão significativa dos níveis de iPTH após seis semanas de tratamento ($p = 0,003$). No entanto, não foi detectada alteração significativa nos níveis de iPTH com o uso de alfacalcidol oral. Isso sugere que, embora as doses de alfacalcidol oral e calcitriol sejam equivalentes, podem existir diferenças na eficácia da supressão deste hormônio durante as primeiras seis semanas de tratamento, em pacientes de diálise com hiperparatireoidismo secundário.

O ensaio clínico cruzado de Kiattisunthorn *et al.* (2011) (23) avaliou se calcitriol ofereceu vantagem terapêutica em relação ao uso de alfacalcidol. O estudo incluiu em cada grupo 16 pacientes que apresentavam iPTH acima de 32 pmol/L e foram randomizados para receber calcitriol ou alfacalcidol por via oral após cada sessão de hemodiálise, durante um período de até 24 semanas. Os pesquisadores analisaram a redução do iPTH, bem como as alterações nos níveis de cálcio e fósforo corrigidos pela albumina plasmática. A dose inicial de alfacalcidol foi duas vezes maior do que a de calcitriol. Os resultados indicaram que os níveis de cálcio, fósforo e iPTH corrigidos pela albumina plasmática não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Os pacientes que atingiram o alvo de iPTH entre 16-32 pmol/L foram 82% no grupo calcitriol e 67% no grupo alfacalcidol ($p = 0,44$). Quanto aos níveis de cálcio e fósforo corrigidos pela albumina plasmática, não houve diferenças significativas, mas observou-se tendência de aumento gradual em ambos os grupos (cálcio: $6,0\% \pm 7,2\%$ vs. $10,9\% \pm 6,5\%$, $p = 0,10$; fósforo: $13,0\% \pm 29,4\%$ vs. $16,7\% \pm 57,2\%$, $p = 0,83$, para calcitriol e alfacalcidol, respectivamente). A dose média de calcitriol foi de 4,1 mg/semana, enquanto a de alfacalcidol foi de 6,9 mg/semana ($p < 0,0001$). Os autores concluíram que alfacalcidol pode ser utilizado para controlar o hiperparatireoidismo secundário em doses de 1,5 a 2,0 vezes maiores do que as do calcitriol, uma vez que ambos os medicamentos demonstraram eficácia comparável, promovendo alterações semelhantes nos níveis de cálcio e fósforo no organismo.

Estudo conduzido por Hansen *et al.* (2012) (24) investigou o impacto do tratamento com alfacalcidol ou paricalcitol no hiperparatireoidismo secundário em 57 pacientes submetidos à hemodiálise. O protocolo consistiu em um ciclo de tratamento sem suplementação de vitamina D por 6 semanas, seguido por uma fase de intervenção de 16 semanas com os análogos da vitamina D, e finalizando com outro período de 6 semanas sem suplementação. Amostras

de sangue foram coletadas antes e após cada fase para análise. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos induziram aumento significativo nos níveis do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) em todas as fases do tratamento ($p < 0,05$). A elevação nos níveis de FGF23 foi comparável entre alfacalcidol e paricalcitol, com aumentos de 223% e 314% no período 1 ($p = 0,384$) e 174% e 227% no período 2 ($p = 0,510$), respectivamente. Após o período sem suplementação, os níveis de FGF23 regressaram aos valores basais. Fatores preditivos de aumento no FGF23 incluíram os níveis iniciais de FGF23 ($p < 0,01$), variações nos níveis de cálcio ionizado ($p < 0,01$) e fosfato ($p < 0,01$), além da dose cumulativa dos análogos de vitamina D ($p = 0,024$). Com base nesses achados, os pesquisadores concluíram que tanto alfacalcidol quanto paricalcitol elevaram de maneira significativa e equivalente os níveis de FGF23 em pacientes em hemodiálise.

Os estudos contemplados neste relatório revelam que, nas análises comparativas entre alfacalcidol, calcitriol e paricalcitol, não se observaram diferenças significativas nos resultados clínicos. Dessa forma, sugere-se que o uso de calcitriol ou paricalcitol apresenta eficácia terapêutica comparável à do alfacalcidol.

Quadro 6. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada para hidróxido de alumínio.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	População	Número de participantes	Tecnologia avaliada vs. comparador	Dose/frequência/duração
Jespersen <i>et al.</i> , 1991 (25)	Ensaio clínico randomizado	Dinamarca	Pacientes com insuficiência renal crônica tratados com diálise de manutenção	14 pacientes	Carbonato de cálcio vs. hidróxido de alumínio	Carbonato de cálcio dose inicial de 83 mg/kg de peso corporal. Dose máxima de 166 mg/kg de peso corporal. Hidróxido de alumínio dose inicial de 33 mg/kg de peso corporal. Dose máxima de 66 mg/kg de peso corporal. Os medicamentos foram administrados três vezes por dia. Duração de 6 meses.
Hahn; Hodson; Craig, 2015 (26)	Revisão sistemática com meta-análise	Reino Unido e EUA	Crianças pré-diálise	12 crianças 17 crianças	Carbonato de cálcio vs. hidróxido de alumínio	Carbonato de cálcio e hidróxido de alumínio por 6 meses. Carbonato de cálcio para manter o fósforo <2,0 mmol/L (2,5-12g/d) por 1 ano e hidróxido de alumínio para manter o fósforo <2,0 mmol/L (dose máxima 30 mg/kg) por 1 ano.
Ruospo <i>et al.</i> , 2018 (27)	Revisão sistemática com meta-análise	Holanda, Dinamarca e Grécia	Pacientes em hemodiálise	63 pacientes em hemodiálise 14 pacientes em hemodiálise 30 participantes com DRC em diálise.	Hidróxido de alumínio vs. carbonato de cálcio Cloridrato de sevelâmer vs. hidróxido de alumínio	Carbonato de cálcio para atingir fósforo sérico <5,0 mg/dL e cálcio sérico 8,8 a 11,0 mg/dL. Hidróxido de alumínio para atingir fósforo sérico <5,0 mg/dL e cálcio sérico de 8,8 a 11,0 mg/dL. Duração do tratamento de 6 a 12 meses. Carbonato de cálcio 83 a 166 mg/kg/d. Hidróxido de alumínio 33 a 66 mg/Kg/d. Duração do tratamento de 16 meses. Cloridrato de sevelâmer 403 mg começando com 2 cápsulas em cada refeição se o fósforo sérico for >6,0 e <7,5 mg/dL; 3 cápsulas em cada refeição se o fósforo for ≥ 7,5 e < 9,0 mg/dL; e 4 cápsulas em cada refeição se fósforo ≥ 9,0 mg/dL. Hidróxido de alumínio 475 mg começando com duas cápsulas em cada refeição se o fósforo sérico for > 6,0 e < 7,5 mg/dL; 3 cápsulas em cada refeição se fósforo ≥ 7,5 e < 9,0 mg/dL; e 4 cápsulas em cada refeição se fósforo ≥ 9,0 mg/dL

O ECR de Jespersen *et al.* (1991) (25) avaliou a densidade mineral óssea e os níveis séricos de paratormônio, osteocalcina, fosfatase alcalina, 1,25-diidroxicolecalciferol e alumínio em 11 pacientes submetidos à diálise. Foram comparados os efeitos do tratamento com carbonato de cálcio (CaCO_3) e hidróxido de alumínio ($\text{Al}(\text{OH})_3$), ambos administrados por um período de seis meses. O fósforo sérico foi mantido entre 1,5-2,0 mmol/L. Durante o tratamento com hidróxido de alumínio, observou-se diminuição média de 11% por semestre no conteúdo mineral ósseo (CMO), enquanto com CaCO_3 , a redução foi de apenas 3% por semestre ($p < 0,05$). As diferenças significativas entre os tratamentos com CaCO_3 e $\text{Al}(\text{OH})_3$ incluíram aumento no cálcio sérico com CaCO_3 ; redução no paratormônio para 79% do valor inicial com CaCO_3 , em contraste com 196% com $\text{Al}(\text{OH})_3$ ($p < 0,05$); diminuição na osteocalcina para 89% *versus* 117% ($p < 0,01$); redução na fosfatase alcalina para 92% *versus* 116% ($p < 0,05$); e decréscimo nos níveis de alumínio para 56% *versus* 189% ($p < 0,05$). Os níveis de 1,25-diidroxicolecalciferol permaneceram estáveis em ambos os tratamentos. Não houve evidência de aumento na calcificação de tecidos moles nas radiografias dos ombros durante os períodos estudados. Consequentemente, o tratamento com CaCO_3 parece diminuir a perda de CMO, e seu uso como agente quelante de fosfato pode oferecer vantagens na progressão da doença óssea urêmica em comparação com $\text{Al}(\text{OH})_3$, devido à redução do hiperparatireoidismo e da taxa de remodelação óssea.

Na revisão sistemática realizada por Hahn; Hodson; Craig (2015) (26) foram analisados estudos que compararam o uso de carbonato de cálcio e hidróxido de alumínio como quelantes de fosfato. Em um dos estudos (Salusky, 1991) (28), envolvendo 17 crianças, não se observou diferença significativa na estatura final, medida pelo escore padrão de desvio médio (DM: -0,86 SDS, IC 95%: -2,24 a 0,52). Além disso, três estudos que compararam sevelâmer com quelantes de fosfato à base de cálcio não encontraram diferenças significativas nos níveis de cálcio, fósforo ou paratormônio ao final dos tratamentos, embora tenha sido registrado maior número de episódios de hipercalcemia nos quelantes contendo cálcio.

Outros dois estudos, com um total de 34 participantes, compararam hidróxido de alumínio com carbonato de cálcio em crianças em pré-diálise ou em diálise peritoneal. Os estudos de Salusky (1991) (28) e Mak (1985) (29) não mostraram diferenças significativas no escore padrão de desvio da altura final entre os tratamentos com carbonato de cálcio e hidróxido de alumínio. No entanto, o número de biópsias ósseas anormais foi significativamente menor no grupo tratado com carbonato de cálcio (RR 0,35, IC 95% 0,13 a 0,95). Não houve diferenças significativas nos níveis de alumínio ósseo, paratormônio final ou fosfatase alcalina entre os grupos. No estudo cruzado de Mak (1985) (29), que incluiu 12 crianças, os níveis de PTH se normalizaram em ambos os grupos de tratamento, e não houve diferença nos níveis séricos de cálcio e fósforo. Contudo, os níveis plasmáticos de alumínio foram significativamente mais altos no grupo tratado com hidróxido de alumínio.

Os resultados indicam que as alterações nos níveis de paratormônio indicaram melhora da doença óssea com o uso de diferentes preparações de vitamina D. Contudo, não se observou diferenças significativas entre as formas de administração, frequência das doses ou tipos de preparações de vitamina D. O uso de sevelâmer, um aglutinante de fosfato que não contém cálcio, resultou em menos episódios de hipercalcemia quando comparado aos aglutinantes que

contêm cálcio. No entanto, não foram observadas diferenças nos níveis séricos de fósforo e cálcio, em ambos os grupos. Os estudos realizados foram limitados em tamanho, com escassez de dados sobre impactos no paciente, como crescimento e deformidades ósseas, além de informações restritas sobre parâmetros bioquímicos e histologia óssea. Essa limitação na precisão dos dados restringe a aplicabilidade desses achados no tratamento de crianças com DRC (26).

A revisão sistemática de Ruospo *et al.* (2018) (27) avaliou os benefícios e malefícios dos quelantes de fosfato para pessoas com DRC, com foco em desfechos bioquímicos, morbidade musculoesquelética, cardiovascular, hospitalização e mortalidade. Com base na comparação de quelantes de fosfato, o hidróxido de alumínio foi comparado com carbonato de cálcio ou acetato em 67 pacientes em hemodiálise durante 6 a 12 meses. Um estudo (30) relatou níveis mais baixos de fosfatase alcalina sérica com ligantes à base de cálcio. Cloridrato de sevelâmer foi comparado com hidróxido de alumínio em 30 participantes com DRC tratados com diálise peritoneal durante 16 meses. Não foram relatadas diferenças significativas entre sevelâmer e hidróxido de alumínio para náusea, constipação, fosfato sérico, cálcio sérico e iPTH sérico. Em estudos com adultos com DRC tratados com diálise, sevelâmer reduziu a mortalidade (todas as causas) em comparação com ligantes à base de cálcio. No entanto, não foram encontrados benefícios clinicamente importantes de qualquer aglutinante de fosfato em relação a doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, fratura ou calcificação da artéria coronária. Os efeitos dos aglutinantes em resultados importantes para o paciente em comparação com o placebo foram incertos.

Os efeitos de sevelâmer, lantânio e quelantes de fosfato à base de ferro sobre resultados cardiovasculares, calcificação vascular e óssea em comparação com placebo ou cuidados habituais também foram incertos. Além disso, esses quelantes podem causar prisão de ventre ou diarreia. A escolha do quelante de fosfato deve ser cuidadosamente considerada, levando em conta os riscos e benefícios específicos para cada paciente com DRC. Os resultados dos estudos incluídos neste relatório indicam que carbonato de cálcio ou sevelâmer apresentam semelhança no tratamento em relação ao hidróxido de alumínio. No entanto, carbonato de cálcio e sevelâmer parecem diminuir a perda mineral óssea na DRC em comparação com hidróxido de alumínio, que pode ainda apresentar toxicidade decorrente de sua utilização.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases *Anvisa Ensaios Clínicos*, *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos para o tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica e hipoparatiroidismo. A busca foi realizada em junho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. Anvisa Ensaios Clínicos:
 - Distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica.
 - Hipoparatiroidismo (E200, E209, E892, E20).
- ii. *ClinicalTrials*:

- *Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*
- *Hypoparathyroidism | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*

iii. **Cortellis™:**

- *Current Development Status (Indication (Renal osteodystrophy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).*
- *Current Development Status (Indication (Hypoparathyroidism) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).*

Foram consideradas tecnologias em fase 3 ou fase 4 de pesquisa para a indicação clínica em questão. Também foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 04 DE AGOSTO DE 2022) e Hipoparatireoidismo (PORTARIA Nº 450, DE 29 DE ABRIL DE 2016).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas tecnologias para o tratamento do distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica. Para o tratamento do hipoparatireoidismo foram identificadas duas tecnologias (Quadro 7).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento do hipoparatireoidismo.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise (Agência/ano)	Avaliação por agência de ATS (Agência/situação)
Palopegteriparatida	Ligante do PTH; Agonista do receptor de PTH	Subcutânea	Fase 3	Anvisa/FDA: Sem registro EMA: 2023	NICE/CADTH: Não avaliada
Eneboparatida	Agonista do receptor de PTH	Subcutânea	Fase 3	Anvisa/EMA/FDA Sem registro	NICE/CADTH: Não avaliada

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em junho de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Cadht - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; Nice - *National Institute for Clinical Excellence*; PTH: *Hormônio da paratireoide*.

Palopegteriparatida é um ligante e agonista do hormônio da paratireoide (PTH). Em novembro de 2023, foi registrado na EMA para terapia de reposição do PTH em adultos com hipoparatireoidismo crônico, devendo ser administrado por via subcutânea, utilizando uma caneta pré-preenchida. Atualmente, está em avaliação pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) para o tratamento de hipoparatireoidismo.

Eneboparatida é um agonista do receptor do PTH em desenvolvimento para o tratamento do hipoparatiroidismo. Atualmente, está em fase 3 de pesquisa clínica para a avaliação da sua eficácia e segurança no tratamento de pacientes adultos (18 a 80 anos) com hipotireoidismo crônico. No ensaio clínico, o medicamento está sendo administrado por via subcutânea, utilizando caneta pré-preenchida. A previsão de término primário do estudo é para novembro de 2024.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados do Ministério da Saúde, da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) e do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), observou-se redução gradual no uso de alfacalcidol e hidróxido de alumínio no tratamento de hipoparatiroidismo e DMO-DRC, no âmbito do SUS nos últimos anos. Em substituição a esses medicamentos, o SUS disponibiliza alternativas terapêuticas, tais como calcitriol e paricalcitol para alfacalcidol; e carbonato de cálcio e sevelâmer para hidróxido de alumínio. Essa medida assegura que os pacientes continuem recebendo os medicamentos necessários sem prejuízo a seus tratamentos. De acordo com este relatório, embasado em revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, os fármacos substitutos demonstraram eficácia considerada equivalente no manejo do hipoparatiroidismo e DMO-DRC e, no caso da substituição do hidróxido de alumínio, um perfil de segurança favorável, minimizando riscos de toxicidade.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 29/2024 esteve aberta durante o período de 16/05/2024 a 27/05/2024 e recebeu duas inscrições. Entretanto, os inscritos não atendiam às especificidades. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, contudo, não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 20ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 23 de agosto de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão do hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo no SUS. Os membros do Comitê consideraram que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS contemplariam a população que tinha indicação ao hidróxido de alumínio e alfacalcidol. Portanto, não ficará desassistida, em termos terapêuticos.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 56/2024 ocorreu entre os dias 09/09/2024 e 30/09/2024, recebendo três contribuições por meio do formulário. O formulário é dividido em cinco blocos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas.

Inicialmente, as características dos participantes foram quantificadas e agrupadas. Em seguida, as contribuições foram avaliadas tanto quantitativa quanto qualitativamente, com a leitura de todas as respostas, identificação e categorização das ideias centrais, seguidas de discussões sobre as contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo completo das contribuições está disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>). Apenas as contribuições enviadas dentro do prazo estipulado e por meio do site da Conitec, utilizando o formulário adequado, foram consideradas.

Das três contribuições, duas foram enviadas por Organizações da Sociedade Civil e uma por paciente. A contribuição do paciente, no entanto, parece ter sido submetida equivocadamente, pois não tinha relação com a análise em questão. Não foram recebidas contribuições no formulário referentes a evidências clínicas ou estudos econômicos. O único anexo recebido foi da Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo (SONESP).

Perfil dos participantes

Das três contribuições recebidas, duas foram enviadas por Organizações da Sociedade Civil e uma por paciente. A maioria dos participantes era do sexo feminino (n=2), de cor ou etnia branca declarada (n=2), das regiões Nordeste (n=1), Sudeste (n=1) e Sul (n=1) e com idades variando entre 21 e 67 anos (n=3), conforme apresentado nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Contribuição técnico-científicas da consulta pública nº 56/2024, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	0
Paciente	1 (33)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Interessado no tema	0
Pessoa jurídica	0
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	2 (66)
Outra	0

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 56/2024, no formulário.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	0
Mulher cisgênero	2 (66)
Homem cisgênero	0
Mulher transgênero	0
Homem transgênero	1 (33)
Cor ou Etnia	0
Amarelo	0
Branco	2
Indígena	0
Pardo	0
Preto	1
Faixa etária	
Menor de 18 anos	
18 a 24 anos	1 (33)
25 a 39 anos	
40 a 59 anos	
60 anos ou mais	2 (66)
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	1 (33)
Sul	1 (33)
Sudeste	1 (33)
Centro-oeste	0

13.1 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Uma das duas contribuições enviadas por Organizações Civis foi favorável à exclusão tanto do hidróxido de alumínio quanto do alfacalcidol. Já a outra contribuição, da SONESP, manifestou apoio apenas à exclusão do hidróxido de alumínio, recomendando a manutenção do alfacalcidol, discordando assim da recomendação inicial da Conitec para a exclusão dessas tecnologias no SUS. Entre os principais argumentos favoráveis à exclusão, destacam-se as incertezas quanto aos efeitos adversos, toxicidade do alumínio e semelhança no tratamento entre o carbonato de cálcio e o sevelâmer. Em relação ao alfacalcidol, o relato da SONESP indicou a não exclusão da tecnologia para o tratamento de DMO-DRC e Hipoparatireoidismo, com base nos argumentos: baixa utilização e alternativas no SUS, desassistência no SUS, na recomendação internacional o alfacalcidol ainda é preconizado para o tratamento de hipoparatireoidismo, eficiência terapêutica e vantagem posológica (Quadro 8).

Quadro 8. Opiniões favoráveis ou desfavoráveis à exclusão do hidróxido de alumínio e alfacalcidol, ao SUS, para o tratamento Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica.

Hidróxido de alumínio - Favoráveis		Trechos ilustrativos das contribuições
Saúde dos usuários da tecnologia	Toxicidade do alumínio	“Ainda é um risco em países com poucos recursos ou em situações de contaminação” (SONESP)
	Efeitos adversos	“Efeitos incertos sobre desfechos cardiovasculares e calcificação vascular e óssea” (SONESP)

		“Os quelantes podem causar efeitos colaterais como prisão de ventre ou diarreia” (SONESP)
Segurança		“Estudos indicam que carbonato de cálcio e sevelâmer são semelhantes no tratamento, sendo eficazes na redução da perda mineral óssea em pacientes com DRC, ao contrário do hidróxido de alumínio que pode ser tóxico” (SONESP)
Alfacalcidol - Desfavoráveis		Trechos ilustrativos das contribuições
Desassistência ao SUS	Outras alternativas	“Apesar de a dispensação de alfacalcidol ser baixa no Brasil, e de haver alternativas disponíveis pelo SUS, como o calcitriol (via oral) e o paricalcitol (intravenoso), ambos da mesma classe farmacológica, a exclusão pode prejudicar pacientes, especialmente considerando a frequência de desassistência na dispensação dessas medicações alternativas” (SONESP) “Os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) indicam que, aproximadamente, 15% dos centros de diálise relatam dificuldades no acesso ao calcitriol e 23% têm problemas de acesso ao paricalcitol, destacando disparidades regionais no Brasil. Essa falta de acesso agrava a vulnerabilidade dos pacientes renais” (SONESP)
	Eficiência terapêutica	“O alfacalcidol tem a mesma eficácia terapêutica que o calcitriol, além de vantagens em determinadas situações clínicas, como em casos de hipoparatiroidismo prolongado e quadros de “fome óssea” pós-paratiroidectomia. A dosagem de 1 mcg do alfacalcidol também reduz a quantidade de comprimidos por dose em comparação ao calcitriol, oferecendo mais conveniência aos pacientes” (SONESP)
Segurança		“Na recomendação internacional o alfacalcidol ainda é recomendado para o tratamento de hipoparatiroidismo, conforme o PCDT vigente e diretrizes internacionais de endocrinologia. Além disso, tanto o calcitriol quanto o alfacalcidol foram incluídos na “WHO Model List of Essential Medicines for adults and for children” em 2023, reforçando sua importância terapêutica” (SONESP)

Fonte: CP nº 56 de 2024, Conitec.

13.2 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia

Apenas duas contribuições afirmaram ter experiência com os medicamentos avaliados, ambas como Organização da Sociedade Civil, sendo elas: a SONESP e a Associação dos Pacientes Renais de Santa Catarina. No que se refere aos efeitos positivos e/ou facilidades referentes à experiência com hidróxido de alumínio, os núcleos temáticos das respostas se assemelham à dimensão anterior, ou seja, uma preocupação em relação a toxicidade do alumínio, portanto, em concordância com a recomendação preliminar da Conitec. Por outro lado, em relação aos efeitos negativos e/ou dificuldades sobre a experiência com o medicamento alfacalcidol, os participantes mencionaram a preocupação com a desassistência no SUS (Quadro 9).

Quadro 9. Efeitos positivos e/ou facilidades em relação à experiência de exclusão dos medicamentos avaliados.

Hidróxido de alumínio	Trechos ilustrativos das contribuições
Toxicidade	“Efeitos incertos sobre desfechos cardiovasculares e calcificação vascular e óssea” (SONESP)

Fonte: CP nº 56 de 2024, Conitec.

13.3 Contribuições para o tópico de evidências clínicas

A única contribuição sobre as evidências clínicas foi recebida por meio de um anexo. Essa contribuição consiste em um parecer da SONESP que reforçou as evidências apresentadas nesse relatório com recomendação favorável à exclusão de hidróxido de alumínio, apresentando os principais argumentos: a) Incertezas nos efeitos já que os quelantes de fosfato como sevelâmer, lantânio e aqueles à base de ferro têm efeitos incertos sobre desfechos cardiovasculares e calcificação vascular e óssea em comparação com placebo ou cuidados habituais; b) Efeitos adversos, pois os quelantes podem causar efeitos colaterais como prisão de ventre ou diarreia, o que exige escolha cuidadosa do quelante de fosfato, considerando os riscos e benefícios para cada paciente; c) Comparação com carbonato de cálcio nos quais os estudos indicam que carbonato de cálcio e sevelâmer são semelhantes no tratamento, sendo eficazes na redução da perda mineral óssea em pacientes com DRC, ao contrário de hidróxido de alumínio que pode ser tóxico e; d) Toxicidade do alumínio que atualmente é rara devido à remoção do metal na água de diálise e à disponibilidade de ligantes sem alumínio. No entanto, ainda é um risco em países com poucos recursos ou em situações de contaminação. Desta forma, a SONESP apoia a exclusão do medicamento, alinhada com medidas preventivas para evitar a intoxicação por alumínio, conforme recomendado em publicações científicas anteriores.

Com relação ao medicamento alfacalcidol, a recomendação da SONESP é não favorável à sua exclusão apresentando os principais argumentos: a) Baixa utilização e alternativas no SUS, pois apesar de a dispensação de alfacalcidol ser baixa no Brasil, e de haver alternativas disponíveis pelo SUS, como calcitriol (via oral) e paricalcitol (intravenoso), ambos da mesma classe farmacológica, a exclusão pode prejudicar pacientes, especialmente considerando a frequência de desassistência na dispensação dessas medicações alternativas; b) Desassistência no SUS: os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) indicam que, aproximadamente, 15% dos centros de diálise relatam dificuldades no acesso ao calcitriol e 23% têm problemas de acesso ao paricalcitol, destacando disparidades regionais no Brasil. Essa falta de acesso agrava a vulnerabilidade dos pacientes renais; c) Na recomendação internacional, o alfacalcidol ainda é recomendado para o tratamento de hipoparatiroidismo, conforme o PCDT vigente e diretrizes internacionais de endocrinologia. Além disso, tanto calcitriol quanto alfacalcidol foram incluídos na "*WHO Model List of Essential Medicines for adults and for children*" em 2023, reforçando sua importância terapêutica e; d) Eficiência terapêutica e vantagem posológica: o alfacalcidol tem a mesma eficácia terapêutica que o calcitriol, além de vantagens em determinadas situações clínicas, como em casos de hipoparatiroidismo prolongado e quadros de "fome óssea" pós-paratiroidectomia. A concentração de 1 mcg de alfacalcidol também reduz a quantidade de comprimidos por dose em comparação ao calcitriol, oferecendo mais conveniência aos pacientes.

Desta forma, a recomendação da SONESP sugere a manutenção de alfacalcidol e um esforço conjunto de conscientização e educação para os nefrologistas, em parceria com a SBN, Anvisa e Visas estaduais, para garantir a continuidade do tratamento dos pacientes renais crônicos com DMO.

13.4 Contribuições para o tópico de estudos econômicos

Nenhuma contribuição sobre aspectos econômicos foi recebida na consulta pública.

13.5 Avaliação global das contribuições

Após a apreciação das contribuições recebidas na CP, o Comitê de Medicamentos entendeu que não houve mudança em seu entendimento sobre o tema e não foram apresentadas justificativas suficientes para mudar a recomendação de exclusão da Conitec. Dessa maneira, não houve motivos para alterar sua recomendação preliminar, a qual foi favorável à exclusão do hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de DMO-DRC e Hipoparatiroidismo no SUS.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 134ª Reunião Ordinária, no dia 02 de outubro de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo. Os membros do Comitê mantiveram seu entendimento de que o regime terapêutico, sem essas tecnologias, não afeta o tratamento das doenças avaliadas, já que esses medicamentos estão em desuso e que há oferta de outras tecnologias no SUS para suprir as necessidades. Desta forma, os argumentos apresentados na apreciação inicial foram reforçados e a recomendação de exclusão se manteve. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 934/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 56, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de excluir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica e hipoparatiroidismo.

Ref.: 25000.120498/2024-32

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Excluir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica e hipoparatiroidismo.

Art. 2º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Heaney R.P. Optimal vitamin D status. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 755.
5. Steingrimsdottir Le *et al.* Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005; 294: 2336-2341.
6. Kdigo 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). (2017). *Kidney International Supplements*, 7(1), pp.1–59. doi:<https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.*2008;359(4):391-403.
7. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.*2000;343(25):1863-75.
8. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008;143(2):132-7; discussion 138.
9. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.*2009;265(5):514-29.
10. Shikama N, Nusspaumer G, Holländer GA. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38(2):273-88, vii.
11. Thakker RV. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5(1):37-51.
12. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson’s disease. *N Engl J Med.* 1983;309(15):873-7.
13. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5(2):642-8.
14. de Sèze S, Solnica J, Mitrovic D, Miravet L, Dorfmann H. Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1972;2(1):71-94.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. NOTA TÉCNICA Nº 2/2024-CGPCDT/ DGITIS/SECTICS/MS. Solicitação de exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo.

16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Coordenação de gestão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/Relatoriorecomendacao_PCDTDMODRC_FINAL.pdf>. 2022.
17. 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. NOTA TÉCNICA Nº 16/2021-CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. Solicitação de exclusão dos medicamentos hidróxido de alumínio e alfacalcidol para o tratamento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica.
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 225, DE 10 DE MAIO DE 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica. 2010.
19. Saha S, Sreenivas V, Goswami R. Alfacalcidol vs calcitriol in the management of patient with hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jun 16;106(7):2092-2102. doi: 10.1210/clinem/dgab114. PMID: 33616655.
20. Geng, X. *et al.* 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, v. 15, n. 5, p. e0233705, 29 maio 2020.
21. Xie, Y., Su, P., Sun, Y., Zhang, H., Zhao, R., Li, L. and Meng, L. (2017). Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC nephrology, 18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12882-017-0691-6>.
22. Moe, S., Wazny, L.D. and Martin, J.E. (2008). Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: a randomized, crossover trial. The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique, [online] 15(1), pp.e36-43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192704/>.
23. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2011;16(3):277-84.
24. Hansen, D., Rasmussen, K., Pedersen, S.M., Rasmussen, L.M. and Brandi, L. (2011). Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol. Nephrology Dialysis Transplantation, 27(6), pp.2263–2269. doi:<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr668>.

25. Jespersen, B., Jensen, J.D., Nielsen, H.K., Lauridsen, I.N., Andersen, M.J.F., Poulsdn, J.H., Gammelgaard, B. and Pedersen, E.B. (1991). Comparison of Calcium Carbonate and Aluminium Hydroxide as Phosphate Binders on Biochemical Bone Markers, PTH(1-84), and Bone Mineral Content in Dialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 6(2), pp.98–104. doi:<https://doi.org/10.1093/ndt/6.2.98>.
26. Hahn, D., Hodson, E.M. and Craig, J.C. (2015). Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd008327.pub2>.
27. Ruospo, M., Palmer, S.C., Natale, P., Craig, J.C., Vecchio, M., Elder, G.J. and Strippoli, G.F. (2018). Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd006023.pub3>.
28. Salusky, I.B., Foley, J., Nelson, P., Goodman, W.G. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *New England Journal of Medicine* 1991;324(8): 527–31.
29. Mak, R.H., Turner, C., Thompson, T., Powell, H., Haycock, G.B., Chantler, C. Suppression of secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure by high dose phosphate binders: calcium carbonate versus aluminium hydroxide. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1985;291(6496):623–7.
30. Katopodis, K.P., Andrikos, E.K., Gouva, C.D., Bairaktari, E.T., Nikolopoulos, P.M., Takouli, L.K., *et al.* Sevelamer hydrochloride versus aluminum hydroxide: Effect on serum phosphorus and lipids in CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International* 2006;26(3):320-7.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136