

## PARECER TÉCNICO

### INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

#### INTRODUÇÃO

Doença renal crônica (DRC) é um termo geral para alterações heterogêneas que afetam tanto a estrutura, quanto a função renal, com múltiplas causas e múltiplos fatores de prognóstico. Trata-se de uma doença de curso prolongado, insidioso e que, na maior parte do tempo de sua evolução, é assintomática. Muitos fatores estão associados tanto à etiologia quanto à progressão para perda de função renal. Por estes motivos é importante reconhecer quem são os indivíduos que estão sob o risco de desenvolver a DRC, com o objetivo do diagnóstico precoce, bem como quais são os fatores de pior prognóstico, definidos como aqueles fatores que estão relacionados à progressão mais rápida para perda de função renal. É portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente por pelo menos três meses consecutivos uma TFG (Taxa de Filtração Glomerular)  $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ . Nos casos de pacientes com  $\text{TFG} \geq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ , considerar DRC se associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem<sup>1</sup>. Os recursos diagnósticos utilizados para identificar o paciente com DRC são a TFG, o exame sumário de urina e um exame de imagem, preferencialmente a ultrassonografia dos rins e vias urinárias.<sup>1</sup>

A DRC afeta 5-10% da população mundial e sua incidência no Brasil têm aumentado, devido ao número crescente de pacientes diagnosticados, principalmente os portadores de *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial, bem como pelo aumento da longevidade da população.<sup>2</sup>

Para melhor estruturação do tratamento dos pacientes com DRC, bem como para estimativa de prognóstico, é necessário que, após o diagnóstico, todos os pacientes sejam classificados, de acordo com a tabela 1. Essa classificação tem estreita relação com prognóstico, levando-se em consideração os principais desfechos da DRC: doença cardiovascular, evolução para terapia renal substitutiva (TRS) e mortalidade<sup>3</sup>

Tabela 1 - Classificação da DRC

Estágio	TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	≥ 90
2	60 – 89
3 a	45 – 59
3 b	30 – 44
4	15 – 29
5	< 15

Para fins de organização do atendimento integral ao paciente com DRC, o tratamento deve ser classificado em conservador, quando nos estágios de 1 a 3, pré-diálise quando 4 e 5-ND (não dialítico) e TRS quando 5-D (dialítico). O tratamento conservador consiste em controlar os fatores de risco para a progressão da DRC, bem como para os eventos cardiovasculares e mortalidade, com o objetivo de conservar a TFG pelo maior tempo de evolução possível. A pré-diálise consiste na manutenção do tratamento conservador, bem como no preparo adequado para o início da TRS em paciente com DRC em estágios mais avançados. A TRS, como definida anteriormente, é uma das modalidades de substituição da função renal: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal.<sup>1</sup>

Com o declínio da função renal, ocorrem alterações progressivas no metabolismo mineral, distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC), acometendo os níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P) e dos hormônios reguladores, hormônio da paratireoide (PTH), 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol) e fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23). Vários são os fatores implicados na fisiopatologia do DMO-DRC, mas principalmente a diminuição da eliminação renal do P com consequente hiperfosfatemia, a diminuição da produção do calcitriol pelo rim e a hipocalcemia resultante destes dois processos. Dados nacionais demonstram que estas alterações são mais pronunciadas a partir do estágio 3 da DRC, levando a complicações graves, dentre elas o hiperparatireoidismo secundário (HPTS),<sup>4</sup> que se instala precocemente e agrava-se durante o tratamento dialítico e, muitas vezes, não se resolve nem mesmo com o transplante renal bem sucedido<sup>11</sup>.

Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2011, em torno de 91.314 pacientes estavam em tratamento por diálise no Brasil, sendo que 85%

dos pacientes receberam tratamento dialítico custeado com recursos do SUS. As estimativas de prevalência e incidência para 2011 foram de 475 e 149 pacientes em diálise por milhão da população, respectivamente.<sup>20</sup>

Estudos mostraram associação entre aumento da mortalidade e níveis reduzidos ou elevados de PTH intacto nos pacientes em diálise.<sup>12,13</sup> Dessa forma, deve-se evitar manter os pacientes com níveis extremos e, portanto, a recomendação, mais recente, é a de se evitar valores abaixo de duas vezes ou acima de nove vezes o limite superior do método, visto que a dinâmica da doença leva a calcificação vascular tanto quanto o HPTS.<sup>14</sup>

## **CAPÍTULO I – HIPERPARATIREODISMO SECUNDÁRIO A DOENÇA RENAL CRÔNICA**

### **RESUMO**

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides e uma doença óssea de alto remanejamento. O nível de PTH considerado adequado está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem.<sup>11</sup> Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2011, aproximadamente 30,6% dos pacientes em tratamento dialítico no Brasil apresentavam valores acima de 300 pg/ml, representando, assim, cerca de 28.000 pacientes com HPTS.<sup>20</sup> Com base nas diretrizes internacionais, o tratamento de HPTS e doença óssea relacionada está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH.

Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor de vitamina D/ VDR (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dos medicamentos supracitados, Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza calcitriol oral e intravenoso e alfacalcidol oral.

O **Paricalcitol** é um análogo sintético da vitamina D, que não faz parte do elenco de medicamentos do SUS.

O **cinacalcete** é um calcimimético não contemplado nas listas do SUS.

Diante de alternativas terapêuticas distintas em relação a custos e impacto sobre a duração e a qualidade da sobrevida, este parecer teve como propósito buscar evidências sobre a eficácia do uso de paricalcitol em comparação com drogas já disponíveis no SUS, bem como os benefícios do cinacalcete no tratamento de HPTS.

Palavras chaves: paricalcitol; calcitriol, eficácia, hiperparatireoidismo secundário, insuficiência renal crônica,

## SESSÃO A

### **Eficácia e segurança do Paricalcitol no tratamento de Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com Insuficiência Renal Crônica em comparação ao calcitriol intravenoso.**

#### **1-Pergunta de avaliação**

Qual a eficácia e segurança do Paricalcitol no tratamento de Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com Insuficiência Renal Crônica quando comparado ao calcitriol intravenoso?

#### **2-Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição**

O Paricalcitol é um composto sintético cuja estrutura foi desenvolvida a partir da vitamina D2 natural, sendo um ativador seletivo do receptor de vitamina D destinado ao tratamento e prevenção do HPTS associado à insuficiência renal crônica<sup>15</sup>.

##### **2.2-Indicação**

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica<sup>15</sup>.

##### **2.3- Contra-indicações e Efeitos adversos**

- **Idosos:** a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes idosos com idade superior a 65 anos.
- **Crianças:** a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes com idade inferior a 18 anos.

A administração crônica de paricalcitol pode expor os pacientes ao risco de hipercalcemia, à elevação do produto Ca x P e à calcificação metastática.

Eventos adversos que ocorreram com frequência  $\geq 2\%$  no grupo que recebeu paricalcitol, independente da causalidade:

- **Reação muito comum (>1/10):** náusea.

- **Reação comum (>1/100 e <1/10):** calafrios, mal estar, febre, gripe, sepses, palpitação, boca seca, sangramento gastrointestinal, vômitos, edema, cefaleia leve, pneumonia.
- **Eventos adversos em estudos clínicos fase 4:** Em um estudo fase 4, os eventos adversos comumente reportados foram cefaleia e alterações no paladar.
- **Eventos adversos pós-comercialização:** Os eventos adversos reportados com o uso de paricalcitol injetável foram: reações alérgicas, urticária, angioedema, edema da laringe, alteração no paladar (“gosto metálico”), rash, prurido (frequência desconhecida).<sup>15</sup>

### 3 – Hiperparatireoidismo Secundário à Doença Renal Crônica

O Hiperparatireoidismo Secundário (HPTS) à doença renal crônica (DRC) é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides e uma doença óssea de alto remanejamento<sup>16</sup>. O nível de PTH considerado adequado está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Acima de 600 pg/ml o HPTS é considerado severo.<sup>17</sup>

O HPTS representa uma resposta adaptativa à doença renal crônica (DRC), na qual os pacientes apresentam redução da disponibilização da vitamina D ativa (calcitriol) por vários fatores, sendo o principal deles a redução ou ausência da sua hidroxilação (ativação final) pelos rins.<sup>18,19</sup>

Em torno de 91.314 pacientes estavam em tratamento por diálise no Brasil, segundo SBN (2011) sendo que aproximadamente 44% destes pacientes são portadores de HPTS<sup>5</sup> e aproximadamente 10% destes pacientes estão em fila de espera para o tratamento cirúrgico do HPTS<sup>6</sup>. No entanto, a prevalência do HPTS nos estágios iniciais da DRC não é conhecida.

Os principais sintomas do HPTS são dores ósseas e articulares, mialgia e fraqueza muscular. Fraturas, prurido, deformidades ósseas, tumor marrom, calcificações de partes moles e ruptura de tendões estão presentes especialmente nos pacientes com doença de longa duração. Calcifilaxia é um acometimento raro, entretanto, de extrema gravidade.

Pacientes em diálise, portadores de HPTS, apresentam incidência de fraturas 4,4 vezes maior que a população em geral.<sup>7</sup> Além disso, pacientes com DRC e fratura de quadril apresentam maior mortalidade do que aqueles com DRC sem fratura.<sup>8</sup>

Outra complicação importante do HPTS é a doença cardiovascular (DCV), que se manifesta pela presença de calcificações extraesqueléticas, incluindo vasos, valvas cardíacas e miocárdio, que contribui para a alta taxa de mortalidade na DRC.<sup>9</sup>

O diagnóstico laboratorial do HPTS é feito pela dosagem do PTH intacto. Valores do PTH intacto acima de 300 pg/mL, em pacientes com DRC em diálise, são considerados pela maioria diretrizes nacionais e internacionais de prática clínica,<sup>9,10</sup> para o diagnóstico de HPTS. Os níveis séricos de PTH intacto devem ser analisados em todos os pacientes com DRC, cuja TFG for inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Sugere-se que o controle dos níveis séricos de PTH seja feito a partir de um PTH maior que 300 pg/ml,<sup>10</sup> e que, durante o seguimento ao longo do tempo, deve-se intervir na conduta terapêutica quando detectado aumento ou redução dos níveis de PTH intacto fora da faixa recomendada.

#### **4 - Evidência**

##### ***Conclusões da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS – CONITEC (agosto de 2013)<sup>21</sup>***

Foram avaliados dois estudos clínicos randomizados e controlados, uma revisão sistemática e três estudos observacionais. Os dois estudos clínicos avaliaram o paricalcitol em comparação ao calcitriol no controle dos níveis de PTH, cálcio, fósforo e produto CaxP. O estudo de Sprague *et al.* (2003)<sup>22</sup> incluiu 236 pacientes com HPTS em hemodiálise e, como resultado, observou que a redução em 50% nos níveis do PTH foi atingida na semana 15 com o uso de paricalcitol e na semana 23 com o uso de calcitriol. No geral, pacientes tratados com paricalcitol apresentaram um número menor de episódios de hipercalcemia e/ou elevação do produto CaxP comparados com os pacientes tratados com calcitriol, embora não tenha sido demonstrada diferença estatística entre os grupos em relação ao desfecho incidência única de hipercalcemia e/ou produto CaxP. A incidência de hiperfosfatemia foi comparável entre os dois grupos. No segundo estudo clínico, Lund *et al.* (2010)<sup>23</sup> avaliou a absorção de cálcio, e, como resultado, observou que, embora a absorção tenha sido menor com o uso de paricalcitol, os níveis de Ca, P, PTH e produto CaxP não foram diferentes nos dois braços do estudo ao fim dos dois períodos analisados.

A revisão sistemática da Cochrane avaliou os efeitos dos compostos de vitamina D em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseo em pessoas com doença renal crônica e

em diálise. Foi incluída uma única publicação comparando calcitriol injetável com paricalcitol injetável, o estudo conduzido por Sprague *et al.* (2003). Não foram encontradas evidências de superioridade dos novos compostos de vitamina D sobre os estabelecidos (calcitriol ou alfacalcidol) para nenhum desfecho avaliado nos estudos que os compararam diretamente, tanto para desfechos clínicos ou quanto aos níveis séricos de cálcio e fósforo. A revisão conclui que os novos compostos de vitamina D, incluindo o paricalcitol, não podem ser considerados superiores aos tratamentos existentes, pois não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfacalcidol.

Em 2011, foi publicada uma revisão sistemática de Palmer, Hayen *et al.*<sup>24</sup>, que incluiu 47 estudos de coorte para avaliar as evidências para associação entre os níveis de fósforo, PTH e cálcio com os riscos de morte, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com DRC. A conclusão é que as evidências para associação entre os desfechos citados e níveis de PTH e cálcio são fracas, enquanto que foi observada maior associação com os níveis de fósforo. Assim, o nível de PTH continua sendo um marcador substituto das complicações decorrentes do HPTS e distúrbio mineral ósseo associado. Idealmente, estudos adicionais deveriam ser realizados para confirmar vantagem em parâmetros clínicos com o uso de paricalcitol intravenoso em relação ao calcitriol intravenoso, tais como fratura, mortalidade, paratireoidectomia.

### ***Micromedex (drugdex)***<sup>25</sup>

A base de dados *Drugdex*, aponta que o paricalcitol é indicado para o tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal crônica, com recomendação: Classe IIa Nível de Evidência Categoria B pela classificação de OXFORD.

Nessa mesma base, *Drugdex*<sup>25</sup>, um estudo duplo-cego, multicêntrico, aleatório e comparativo, com 263 pacientes em estágio final da doença renal crônica (IRC) que foram aleatoriamente designados para receber paricalcitol intravenoso ou calcitriol intravenoso após um período inicial de 2 a 6 semanas. No início do tratamento com paricalcitol 0,04 microgramas/quilograma (mcg/kg) ou o calcitriol 0,01 mcg/kg, os pacientes tiveram a concentração de cálcio total sérico normalizado inferior a 11,5 miligramas/decilitro, produto Ca x P sérico de 75 ou menos, e nível de PTH de 300



picogramas/mililitro (pg/mL) ou maior. As doses foram aumentadas em 0,04 mcg/kg paricalcitol ou 0,01mcg/kg calcitriol a cada 4 semanas até que os níveis de PTH estivessem reduzidos em 50% ou até um máximo de paricalcitol 0,24 mcg/kg ou calcitriol 0,06 mcg/kg. Uma redução média de 50% de base de PTH foi alcançado pelo grupo paricalcitol com 15 semanas e pelo grupo de calcitriol com 23 semanas ( $p = 0,025$ ).<sup>22</sup> Conclui-se que Calcitriol intravenosa e paricalcitol intravenoso, ambos são eficazes na redução dos níveis de hormônio da paratireóide (PTH) em pacientes submetidos à hemodiálise crônica, mas a redução ocorreu mais cedo com paricalcitol.

Em um grande estudo de coorte, retrospectivo, a taxa de morte por causas cardiovasculares, infecciosas, e outros foi menor entre os pacientes em hemodiálise que tomaram paricalcitol do que entre aqueles que tomaram calcitriol. A população do estudo foi composta por pacientes de mais de 1.000 centros de diálise, que foram submetidos a hemodiálise e foram tratados com paricalcitol ( $n = 29.021$ ) ou calcitriol (38.378) para o hiperparatireoidismo, durante o período de 36 meses, de janeiro de 1999 de até dezembro de 2002. As características basais diferiram entre os dois grupos, como o tempo de hemodiálise antes do início do estudo, sendo maior no grupo de paricalcitol como também, ter mais negros no grupo de paricalcitol. Ajuste para estas diferenças atenuou o efeito, mas não eliminou-o. Os autores reconheceram a possibilidade de fatores de confusão não reconhecidos e advertiu que as conclusões clínicas não devem ser feitas antes da confirmação destes resultados por um estudo prospectivo, randomizado.

### ***Pubmed e Cochrane***

Foram realizadas buscas por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed e Cochrane Library com filtro de 2013 até os dias atuais, visto que anterior a esta data, já foram descritos e analisados pela CONITEC, já discutido anteriormente.

Coyne e colaboradores<sup>27</sup> em uma meta-análise (2014) com pacientes com DRC estágios 3-4 ( $n = 110$ ) com um nível de  $PTH > 120$  pg/ml foram recrutados e randomizados para 0,25 mg/d de calcitriol ou 1 mg/d de paricalcitol entre abril de 2009 e julho de 2011. Ambos os agentes suprimiram PTH efetivamente (-52% com paricalcitol e -46%, com calcitriol;  $P = 0,17$ ), embora o grupo paricalcitol atingiu uma redução de 40% em PTH mais precocemente, em uma média 8 semanas (intervalo

interquartil [IQR], 4, 12 ) versus 12 semanas (IQR, 8, 18; P = 0,02). Ambos os grupos tiveram pequenos aumentos nos níveis de cálcio e fósforo (0,3-0,4 mg/dl em cada eletrólito) e diminuição significativa da fosfatase alcalina, um marcador de remodelação óssea elevada, sem diferenças significativas entre os grupos. Os resultados mostraram que tanto o calcitriol quanto o paricalcitol conseguiram suprimir PTH e fosfatase alcalina sustentada em pacientes com DRC estágios 3-4, com pequenos efeitos sobre o cálcio e fósforo séricos e uma baixa incidência de hipercalcemia.

Em um ensaio clínico prospectivo e randomizado, Jamaluddin e colaboradores<sup>28</sup> (2014) selecionaram pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) com HPTS para paricalcitol oral ou calcitriol oral por 15 semanas. Um total de 26 pacientes foram randomizados: 12 para paricalcitol e 14 de calcitriol. O PTH foi reduzido significativamente em ambos os grupos e não houve diferença na incidência de redução de PTH  $\geq 50\%$  entre os dois grupos. Houve um aumento significativo de cálcio sérico em ambos os grupos, mas não houve diferenças em fósforo no soro, durante as consultas. A incidência de hipercalcemia foi a mesma em ambos os grupos. O produto cálcio-fósforo ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) aumentou no grupo de paricalcitol mas, diminuiu no grupo de calcitriol. Fosfatase Alcalina sérica diminuiu significativamente em ambos os grupos. Os autores concluíram que ambos, paricalcitol oral e calcitriol oral, foram igualmente eficazes na redução PTH sérico. Um estudo randomizado e controlado maior é indicado para confirmar esses resultados iniciais.

## 5- Conclusão

A CONITEC, em sua 15ª reunião ordinária em agosto de 2013, considerou que as evidências científicas não são definitivas em termos da superioridade do paricalcitol intravenoso em relação ao calcitriol intravenoso na prevenção e tratamento de HPTS, de modo que o plenário da Conitec se manifestou contrário à solicitação para sua aquisição.<sup>21</sup>

Segundo avaliação do DRUGDEX o paricalcitol é classificado como IIa (OXFORD), ou seja com peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. Porém, quando comparado ao calcitriol, não se evidenciou superioridade daquele sobre este, no tratamento do Hiperparatireoidismo secundário por DRC (na redução do PTH).

Em estudos recentes (2014), tanto a meta-análise quanto o ensaio clínico, concluíram a não superioridade do paricalcitol comparado ao calcitriol, na redução do PTH para tratamento do HPTS à DRC.

## 6 - Recomendação

Pelo exposto esta equipe técnica recomenda a **não incorporação** ao SUS do medicamento paricalcitol intravenoso para tratamento e prevenção de HPTS associado à insuficiência renal crônica.

## 7-Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37
2. Sesso Rde C, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Chronic di-alysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. J Bras Nefrol 2012;34:272-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120009>
3. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150: 604–612.
4. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease pa-tients living in a sunny country. J Ren Nutr 2008;18:408-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2008.05.004>
5. Araújo SM, Ambrosoni P, Lobão RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. Kidney Int Suppl 2003:S54-6. PMID: 12753266
6. Cronin RE, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. In: Berns JS, Post TW, editors. UpToDate. 17. 2a ed. Waltham: UpToDate; 2009.
7. Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2621-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl201>
8. Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 2005;64:288-94. PMID: 16240900 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP64288>

9. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2008 30:2-3.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabo-lism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
11. BRASIL(a), Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 225, de 10 de maio de 2010: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0225\\_10\\_05\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0225_10_05_2010.html). Acesso em 12/03/2015.
12. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemo-dialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001514>.
13. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000113243.24155.2F>
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:S1-130. PMID: 19644521.
15. Bula Zemplar®, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Disponível em: [https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/BU\\_09\\_Zemplar\\_FEV.13\\_VP.pdf](https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/BU_09_Zemplar_FEV.13_VP.pdf). Acesso e m 12/03/2015.
16. SAMPAIO, E.A.; LUGON, J.R.; BARRETO, F.C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. *J Bras Nefrol*, Brasil, v. 30, Supl.1-1, p.S6-10, 2008.
17. GUEIROS, J. E. et al. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica: Prevenção e Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário na DRC. *J Bras Nefrol*, Brasil, v. 33, Supl 1, p.S1-6, 2011.
18. BRANCACCIO, D.; BOMMER, J.; COYNE, D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. In: (Ed.). **Drugs**. New Zealand, v.67, p.1981-98, 2007.
19. NIGWEKAR, S. U.; BHAN, I.; THADHANI, R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. In: (Ed.). **Am J Kidney Dis**. United States: Inc. Published by Elsevier Inc, v.60, p.139-56, 2012.
20. SESSO, R. et al. Diálise crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J Bras Nefrol*, Brasil, v. 34, n. 3, p.272-277, 2012.
21. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Paricalcitol para tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 73. Agosto de 2013. Disponível em:

- <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Paricalcitol-final.pdf>. Acesso em 15/03/2015.
22. SPRAGUE, S. M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. In: (Ed.). **Kidney Int.** United States, v.63, p.1483-90, 2003.
  23. LUND, R. J. et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. In: (Ed.). **Am J Nephrol.** Switzerland: Basel., v.31, p.165-70, 2010.
  24. PALMER, S. C.; HAYEN, A.; MACASKILL, .; PELLEGRINI, F.; CRAIG, J. C.; ELDER, G. J.; STRIPPOLI, G. F. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. In: (Ed.). **JAMA.** United States, v.305, p.1119-27, 2011.
  25. MICROMEDEX Healthcare Series Therapeutic uses and Comparative Efficacy / Evaluation With Other Therapies [internet] [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/3347C8/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D5FE42/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=924654&contentSetId=100&title=Paricalcitol&servicesTitle=Paricalcitol](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/3347C8/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D5FE42/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=924654&contentSetId=100&title=Paricalcitol&servicesTitle=Paricalcitol). Acesso em 16/03/15.
  26. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM. A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep 5;9(9):1620-6. doi: 10.2215/CJN.10661013. Epub 2014 Jun 26.
  27. Jamaluddin EJ<sup>1</sup>, Gafor AH, Yean LC, Cader R, Mohd R, Kong NC, Shah SA. Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Jun;18(3):507-14. doi: 10.1007/s10157-013-0844-2. Epub 2013 Aug 2.

## 8-Anexos

### A-Estratégia de busca

### B-Sistematização de estudos selecionados

**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Maria Luisa Trabachin Gimenes, Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Consultoria técnica:** Ivo Antonio Vieira.

Anexo A – estratégia de busca				
Descritores	Base	Número de estudos encontrados	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
tw:(tw:(paricalcitol versus calcitriol) AND (instance:"regional") AND (collection:("02-cochrane"))) AND (instance:"regional")	The Cochrane Library	1	1	Últimos 2 anos.
Paricalcitol	<a href="http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/3347C8/ND_AppProduct/evidenceexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/D5FE42/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PF_ActionId/evidenceexpert.DisplayDrug dexDocument?docId=924654&amp;contentSetId=100&amp;title=Paricalcitol&amp;servicesTitle=Paricalcitol">http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/3347C8/ND_AppProduct/evidenceexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/D5FE42/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PF_ActionId/evidenceexpert.DisplayDrug dexDocument?docId=924654&amp;contentSetId=100&amp;title=Paricalcitol&amp;servicesTitle=Paricalcitol</a>	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses Comparative Efficacy Data da busca 16/03/15.
((("paricalcitol"[Supplementary Concept] OR "paricalcitol"[All Fields]) AND versus[All Fields] AND ("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields]))	Pubmed	2	1 (o outro duplicata)	Últimos 2 anos.
Não se aplica	Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Paricalcitol para tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 73. Agosto de 2013. Disponível em: <a href="http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Paricalcitol-final.pdf">http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Paricalcitol-final.pdf</a> .	Não se aplica	Não se aplica	Data da busca 15/03/2015

## Anexo B – Sistematização dos estudos selecionados

Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM. A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Sep 5;9(9):1620-6. doi: 10.2215/CJN.10661013. Epub 2014 Jun 26.	Avaliar a eficácia do paricalcitol e do calcitriol em diminuir o PTH em 40 a 60% e se esse efeito causaria hipercalcemia.	Diminuição de PTH causando hipercalcemia.	Comparar a taxa de hipercalcemia entre calcitriol e paricalcitol, com supressão do PTH.	Ambos os agentes suprimiram PTH efetivamente (-52% com paricalcitol e -46%, com calcitriol; P = 0,17), embora o grupo paricalcitol atingiu uma redução de 40% em PTH mais precoce versus 12 semanas do calcitriol. Hipercalcemia foi muito baixa em ambos os grupos (três com paricalcitol e um com calcitriol) e não foi significativamente diferente (P = 0,36). Ambos os grupos tiveram pequenos aumentos nos níveis de cálcio e fósforo (0,3-0,4 mg / dl em cada eletrólito) e diminuição significativa da fosfatase alcalina, sem diferenças significativas entre os grupos.	Tanto o calcitriol quanto o paricalcitol conseguiram a supressão da PTH e da fosfatase alcalina sustentada em pacientes com DRC estágios 3-4. com pequenos efeitos sobre o cálcio e fósforo sérico e uma baixa incidência de hipercalcemia.
Jamaluddin EJ <sup>1</sup> , Gafor AH, Yean LC, Cader R, Mohd R, Kong NC, Shah SA. Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Exp Nephrol. 2014 Jun;18(3):507-14. doi: 10.1007/s10157-013-0844-2. Epub 2013 Aug 2.	Avaliar a eficácia de paricalcitol oral versus calcitriol oral sobre o PTHi e parâmetros minerais ósseos em pacientes com HPTS em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).	Desfecho principal foi a redução do PTH e os níveis de cálcio, fósforo e Fosfatase Alcalina	Comparar a eficácia de Paricalcitol oral vs calcitriol oral sobre o PTH e os minerais ósseos.	Um total de 26 pacientes foram randomizados para paricalcitol e calcitriol. O PTH reduziu significativamente em ambos os grupos e não houve diferença na incidência de redução de PTH $\geq 50\%$ entre os dois grupos. Houve um aumento significativo de cálcio sérico em ambos os grupos, mas não houve diferenças no fósforo sérico. A incidência de hipercalcemia foi a mesma em ambos os grupos. O produto cálcio-fósforo (Ca $\times$ P) aumentou no grupo de paricalcitol mas diminuiu no grupo de calcitriol..	Ambos paricalcitol oral e calcitriol foram igualmente eficazes na redução iPTH soro, mas foram associados com risco significativamente maior de cálcio no soro. Serum Ca produto $\times$ P aumentou no grupo paricalcitol e diminuiu no grupo de calcitriol.



## **CAPÍTULO I**

### **SESSÃO B**

#### **Eficácia e segurança do uso de cinacalcete no tratamento de hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica**

##### **1-Pergunta de avaliação**

O cinacalcete é eficaz e seguro para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica com base na literatura médica especializada?

##### **2- Da tecnologia analisada**

###### **2.1-Descrição**

O cinacalcete é um agente antiparatireóide do Grupo farmacoterapêutico Homeostase cálcica. <sup>1</sup> Este medicamento é um agente calcimimético desenvolvido para reduzir a secreção do hormônio da paratireóide (PTH) enquanto diminui os níveis séricos de cálcio. Para isto aumenta a sensibilidade do receptor de cálcio ao cálcio extracelular. <sup>2</sup>

###### **2.2-Indicação prevista em bula**

O cinacalcete está formalmente indicado no tratamento do hiperparatireoidismo secundário (HPT) em pacientes com doença renal em estágio final em diálise de manutenção. <sup>1</sup>

A dose inicial recomendada é de 30 mg por via oral uma vez ao dia. Caso necessário as doses diárias podem, sequencialmente, a cada 2 a 4 semanas, serem aumentadas para 60 mg, 90 mg, 120 mg até o máximo de 180 mg para atingir um nível de hormônio da paratireóide de 150 a 300 picogramas / ml. <sup>1,2</sup>

###### **2.3-Contra-indicações:<sup>1</sup>**

O cinacalcete é contra-indicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, bem como para menores de 18 anos uma vez que os dados de segurança e eficácia são insuficientes nesta faixa etária. <sup>1</sup>

Este medicamento também é contra-indicado nos casos em que o cálcio sérico encontra-se abaixo da faixa de normalidade. <sup>2</sup>

###### **2.4-Precauções: <sup>1</sup>**

O cinacalcete não é indicado para pacientes com doença renal crônica (DRC) que não estejam em diálise.

Cardiovascular: foram relatados prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia; arritmia, hipotensão e agravamento da insuficiência cardíaca em pacientes com função cardíaca comprometida.

Endocrinologia e Metabolismo: hipocalcemia pode ocorrer e pode resultar em eventos estressores ou fatais.

Hepática: doentes com insuficiência hepática devem ser acompanhados.

Musculoesquelético: doença óssea adinâmica pode ocorrer com níveis inferiores a 100 picogramas (pg) / mL hormônio da paratireóide intacto (PTHi); redução da dose ou a descontinuação pode ser necessário com os níveis de PTHi inferiores a 150 pg / mL .

## **2.5-Efeitos adversos<sup>1</sup>**

Efeitos cardiovasculares: disritmia cardíaca, dor no peito, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, hipotensão, prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular.

Endocrinologia / Efeitos metabólicos: hipercalcemia, Hiperpotassemia.

Efeitos gastrointestinais: dor abdominal, prisão de ventre, redução do apetite, diarreia, indigestão, perda de apetite, náusea, dor abdominal superior e vômitos.

Efeitos músculo-esqueléticas: artralgia, dor nas costas, fratura do osso, mialgia e espasmo.

Efeitos neurológicos: astenia, tontura, dor de cabeça, parestesia e apreensão.

Efeitos respiratórios: tosse, dispnéia e infecção respiratória superior.

## **3-Evidência**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library. Foi consultado ainda o parecer técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC). E a base de dados Micromedex.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.<sup>3</sup>

### ***Micromedex(drugdex)<sup>1</sup>***

A base de dados Drugdex apresenta as seguintes conclusões no que se refere ao uso de cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) em pacientes com doença renal:

Em três estudos randomizados de pacientes com doença renal crônica em diálise, 40% receberam cinacalcete alcançando os níveis de hormônio da paratireóide intactas menos de 250 picogramas / ml em comparação com 5% dos que receberam placebo; a dose mediana de cinacalcete de 90 mg / dia. As conclusões foram: ausência de benefício da mortalidade por cinacalcete mais a terapia padrão em comparação com placebo ou terapia convencional sozinho. No entanto foi capaz de evitar a paratireoidectomia, bem como reduziu significativamente os níveis de hormônio da paratireóide e de cálcio (diferença média (diferença, -281 picogramas / mL Média), - 0,22 mmol / L [-1 mg / dL]), e não houve ou efeito mínimo nos níveis de fósforo no soro.

### ***CONITEC<sup>4</sup>***

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) por meio do relatório nº73 avaliou o pedido de incorporação ao SUS de cinacalcete para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise e refratários ao tratamento convencional. Para tanto buscou evidências para responder a seguinte pergunta: O uso do cinacalcete é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC, refratários à terapia convencional, quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

A CONITEC analisou quatro estudos para avaliar o uso do cinacalcete para indicação supracitada, sendo duas meta-análises, um estudo observacional e um estudo clínico, dois apresentados pelo demandante e incluídos pela Secretaria Executiva da CONITEC.

As meta-análises analisadas sugerem que o uso de cinacalcete promove melhora estatisticamente significativa em relação aos parâmetros bioquímicos (PTH, Ca, CaxP) se comparado ao grupo controle. Uma das metanálises avaliou desfechos clínicos e não observou diferença estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas. O estudo observacional incluído examinou sobrevida em pacientes com HPTS que usaram cinacalcete, concluindo que a taxa de mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares foi estatisticamente menor no grupo tratado com cinacalcete. Já o estudo ENVOLVE avaliou o risco de morte ou de eventos cardiovasculares em pacientes com HPTS moderada a severa e em diálise. Tal estudo mostrou uma redução sem significância estatística de 7% do risco de desfecho composto primário no grupo tratamento (morte por todas as causas ou o primeiro evento cardiovascular não fatal), na análise por intenção de tratar. Para os parâmetros bioquímicos houve diferença mais

expressiva entre os grupos em relação à mediana dos níveis de PTH e cálcio e não para os níveis de fósforo. O uso de cinacalcete reduziu em mais da metade da taxa da PTX. Mais efeitos adversos foram descritos no grupo do cinacalcete, dentre eles: eventos neoplásicos, hipocalcemia, náusea, vômito, distúrbios do sistema nervoso. O estudo não comprovou o benefício esperado pelo medicamento cinacalcete na prevenção de morte e eventos cardiovasculares recorrentes ou não.

Assim a Conitec recomendou a não incorporação ao SUS do medicamento cinacalcete para hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise, refratários ao tratamento convencional.

***Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, Gu Y, Hao C, Chen J. <sup>5</sup>***

Esses autores conduziram uma meta-análise cujo objetivo foi determinar os efeitos e segurança do cinacalcete em doentes em diálise com hiperparatireoidismo secundário (HPTS). Os estudos incluídos nesta revisão compararam um agente calcimimético mais a terapia padrão com o placebo mais terapia padrão ou cinacalcete além de uma dose baixa de vitamina D ou derivados com doses flexíveis de vitamina D ou derivados.

Os resultados do estudo em questão foram:

a) Não houve diferença significativa em todas as causas de mortalidade e de todos os eventos adversos entre calcimiméticos grupo de controle e grupo de tratamento. No entanto, houve um aumento estatisticamente significativo nos episódios de hipocalcemia, náuseas, vômitos, diarreia e infecção do trato respiratório superior no grupo calcimiméticos em comparação com o grupo de terapia de controle.

b) Os agentes calcimiméticos efetivamente melhoraram os níveis de iPTH em pacientes com HPTS que foram submetidos a diálise e reduziu níveis séricos de cálcio e fósforo, distúrbios associados com desfechos clínicos adversos.

c) Os resultados desta meta-análise indicam o potencial de agentes calcimiméticos como um tratamento para pacientes de diálise com HPT.

No entanto a meta-análise aponta para a necessidade de futuros estudos que avaliem os efeitos de cinacalcete em hiperplasia da paratireóide, calcificação vascular, histomorfometria óssea ou outros desfechos clínicos rígidos em amostras maiores, com períodos mais longos. O estudo aponta ainda que são necessárias mais evidências clínicas para investigar se cinacalcete está associado a um benefício de sobrevida em pacientes em diálise.

***Ballinger Angela E, Palmer Suetonia C, Nistor Ionut, Craig Jonathan C, Strippoli Giovanni FM <sup>6</sup>***

Estes autores dirigiram uma revisão sistemática que tinha como objetivo avaliar os benefícios e malefícios do cinacalcete sobre os resultados em paciente adultos com doença renal crônica. Os desfechos considerados foram:

Os desfechos primários: todas as causas de mortalidade, mortalidade cardiovascular, paratireoidectomia, fraturas, eventos adversos (hipocalcemia, hipercalcemia, náuseas, vômitos, infecção do trato respiratório superior, dispnéia, fraqueza muscular, dor de cabeça, parestesia, dor abdominal, diarreia).

Os desfechos secundários: diminuição de 30% no nível sérico de PTH, fraturas, osteodistrofia, histomorfometria óssea, fim do tratamento os níveis de PTH (qualquer medida), fim do tratamento concentrações de cálcio no soro (mg / dl), fim do tratamento de concentrações de fósforo no soro (mg / dl), fim do tratamento de cálcio produto x fósforo (mg<sup>2</sup> / dL<sup>2</sup>).

Os autores concluem que a terapia com cinacalcete em pacientes de diálise, na categoria G5 (Taxa de filtração glomerular (GFR) abaixo de 15 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>), com doses diárias entre 30 e 180 mg observa-se redução dos níveis séricos de PTH (281 pg / mL) e ocasionalmente mitiga a paratireoidectomia. No entanto tal droga tem pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade total, ação imprecisa sobre a mortalidade cardiovascular, e é comumente associado a eventos adversos, incluindo náuseas, vômitos, hipopotassemia e diarreia. Já em pacientes na categoria GFR G3a para G4 as provas são escassas e geralmente de baixa ou muito baixa qualidade.

O uso corriqueiro de cinacalcete em pacientes adultos em estágios iniciais da doença renal crônica, assim como transplantados renais e pacientes em diálise peritoneal requer estudos adicionais. Desta forma até o momento, a prescrição generalizada nessas populações não se justifica.

#### 4-Conclusões

As evidências apontam que embora o cinacalcete reduza os níveis de PTH, as vantagens trazidas com o seu uso na rotina de pacientes com DRC com PTH aumentado, limitam-se a reduções de paratireoidectomia numa população restrita aos casos de contra-indicação cirúrgica. Ademais pode causar náuseas, vômitos e hipercalcemia.

#### 5-Recomendação

Pelo exposto, essa equipe técnica **NÃO recomenda** a incorporação do cinacalcete para tratamento de Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise.

#### 6-Referências

1-ANVISA. Bulário eletrônico. Mimpara. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#). Acesso em 16/03/2015.

2-MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug

Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other [Internet]. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/6578CB/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS YNC/F2F576/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0128&contentSetId=31&title=CINACALCET&servicesTitle=CINACALCET](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/6578CB/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS YNC/F2F576/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0128&contentSetId=31&title=CINACALCET&servicesTitle=CINACALCET). Acesso em 16/03/2015.

3-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

4-Ministério da Saúde. CONITEC. Parecer Técnico nº73/2013. Cinacalcete para Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal estágio final, submetidos à diálise, refratários ao tratamento convencional. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611). Acesso em 04/02/2015.

5-Zhang Q 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. Epub 2012 Oct 25.PMID:23133549 [PubMed - indexed for MEDLINE].

6-Ballinger, AE et. al. **Calcimiméticos para hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica.** Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD006254. DOI: 10.1002 / 14651858.CD006254.pub4. Disponível em: [http://pesquisa.bvsalud.org/portal/?u\\_filter%5B%5D=fulltext&u\\_filter%5B%5D=mj\\_cluster&u\\_filter%5B%5D=type\\_of\\_study&u\\_filter%5B%5D=la&u\\_filter%5B%5D=year\\_cluster&fb=&lang=pt&home\\_url=http%3A%2F%2Fbvsalud.org&home\\_text=Portal+de+Pesquisa+da+BVS&q=cinacalcet+and+secondary+hyperparathyroidism+&where=&filter%5Btype\\_of\\_study%5D%5B%5D=systematic\\_reviews](http://pesquisa.bvsalud.org/portal/?u_filter%5B%5D=fulltext&u_filter%5B%5D=mj_cluster&u_filter%5B%5D=type_of_study&u_filter%5B%5D=la&u_filter%5B%5D=year_cluster&fb=&lang=pt&home_url=http%3A%2F%2Fbvsalud.org&home_text=Portal+de+Pesquisa+da+BVS&q=cinacalcet+and+secondary+hyperparathyroidism+&where=&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews).

## 7-Anexos

### A-Estratégia de busca

### B-Lista de estudos excluídos

### C-Sistematização de estudos selecionados

**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Maria Luisa Trabachin Gimenes, Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Consultoria técnica:** Ivo Antonio Vieira.

Anexo A- Estratégia de busca- Cinacalcete				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
((("hyperparathyroidism, secondary"[MeSH Terms] OR ("hyperparathyroidism"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]) OR "secondary hyperparathyroidism"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "hyperparathyroidism"[All Fields])) AND ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "kidney disease"[All Fields]) AND ("cinacalcet"[Supplementary Concept] OR "cinacalcet"[All Fields])) AND (systematic[sb] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/03/19"[PDat] : "2015/03/17"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	1	1	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões sistemáticas. Data da busca: 17/03/2015
Cinacalcet	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca 09/03/2015
cinacalcet AND secondary hyperparathyroidism AND (instance:"regional") AND ( type_of_study:"systematic_reviews"))	Cochrane	3	1	Só revisões sistemáticas. Artigo completo disponível gratuitamente. Data da busca 17/03/2015.



<b>Anexo B-Listas de excluídos- Cinacalcete</b>		
<b>Estudo</b>	<b>Motivo</b>	<b>Base</b>
LiD, ShaoL, ZhouH, JiangW, ZhangW, XuY, . The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. Endocrine 2013;43(1) :68-77.	Texto completo não disponível gratuitamente.	Cochrane BVS
GarsideR, PittM, AndersonR, MealingS, RoomeC, SnaithA, D'SouzaR, WelchK, SteinK, . The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2007;11(18) :1-186.	Texto completo não disponível gratuitamente.	Cochrane BVS

### Anexo C- Resumo de estudos selecionados-

Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
<p>Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, Gu Y, Hao C, Chen J. <u>Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis</u>. PLoS One. 2012;7(10):e48070. doi: 10.1371/journal.pone.0048070. Epub 2012 Oct 25. PMID:23133549 [PubMed - indexed for MEDLINE].</p>	<p>Determinar os efeitos e segurança do cinacalcet em doentes em diálise com hiperparatireoidismo secundário (SHPT).</p>	<p>Resultados bioquímicos considerados: valores de PTH intacto (PTHi), os níveis séricos de cálcio, os níveis séricos de fósforo, produtos e cálcio, fósforo, fosfatase alcalina óssea, a osteocalcina e fosfatase ácida tartarato-resistente.</p> <p>Resultados em nível de paciente incluído: todas as causas de mortalidade, todos os eventos adversos, hipocalcemia, náuseas, vômitos, diarreia, dispnéia, infecção do trato respiratório superior, e dor de cabeça.</p>	<p>Compararam um agente calcimimético mais a terapia padrão com o placebo mais terapia padrão ou cinacalcet além de uma dose baixa de vitamina D ou derivados com doses flexíveis de vitamina D ou derivados.</p>	<p>a) <b>O valor iPTH foi significativamente menor no grupo calcimiméticos do que no grupo de terapia de controle</b> (9 ensaios, 2.488 pacientes; ADM, -294,36 pg / mL; 95% CI, a -322,76 -265,95, <math>P &lt; 0,001</math>; sem heterogeneidade significativa, <math>P = 0,080</math>, <math>I^2 = 44\%</math> e uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo calcimiméticos mostrou um decréscimo significativo na <math>\geq 30\%</math> versus linha de base de PTH, em comparação com o grupo de controle (OR = CI 10,75, 95%: 6,65-17,37, <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>b) <b>Os valores séricos de cálcio</b> (10 ensaios, 2.663 pacientes; WMD, -0,81 mg / dL; 95% CI, -0,89 para -0,72, <math>p &lt; 0,001</math>; sem heterogeneidade, <math>P = 0,740</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, <b>fósforo sérico</b> (9 ensaios, 2.651 pacientes; ADM, -0,29 mg / dL; IC 95%, -0,41 para -0,17, <math>P &lt; 0,001</math>; sem heterogeneidade significativa, <math>P = 0,850</math>, <math>I^2 = 0\%</math>,) e <b>produtos de fósforo de cálcio</b> (8 ensaios, 2.240 pacientes; ADM, -7,68 mg<sup>2</sup> / dL<sup>2</sup>; 95% CI, -8,93 para -6,43, <math>P &lt; 0,001</math>; sem heterogeneidade significativa desses resultados de ensaios, <math>P = 0,470</math>, <math>I^2 = 0\%</math>) <b>foi significativamente menor no grupo calcimiméticos do que no grupo de terapia de controle</b>.</p> <p>c) <b>Não houve diferença significativa na fosfatase alcalina óssea entre os dois grupos</b> (3 estudos, 284 pacientes; ADM, 1,79 U / L; 95% CI, -7,14 para 10,71, <math>P = 0,690</math>; sem heterogeneidade, <math>P = 0,170</math>, <math>I^2 = 44\%</math>). A osteocalcina (2 estudos, 252 pacientes; ADM, -46,85 ng / mL; IC de 95%, -80,51 para -13,18; <math>P = 0,006</math>; com heterogeneidade significativa, <math>P = 0,130</math>, <math>I^2 = 55\%</math>) e os níveis de fosfatase ácida resistente ao tartarato (ADM, -1,33 ng / mL; IC 95%, -2,01 para -0,65; <math>P = 0,001</math>; sem heterogeneidade significativa, <math>P = 0,390</math>, <math>I^2 = 0\%</math>) foi</p>	<p>Essa meta-análise mostrou que não houve diferença significativa em todas as causas de mortalidade e de todos os eventos adversos entre calcimiméticos grupo de controle e grupo de tratamento. No entanto, houve um aumento estatisticamente significativo nos episódios de hipocalcemia, náuseas, vômitos, diarreia e infecção do trato respiratório superior no grupo calcimiméticos em comparação com o grupo de terapia de controle.</p> <p>O estudo também mostrou que os agentes calcimiméticos efetivamente melhoraram os níveis de iPTH em pacientes com SHPT que foram submetidos a diálise e reduziu níveis séricos de cálcio e fósforo, distúrbios associados com desfechos clínicos adversos.</p> <p>Os resultados sugerem que cinacalcet pode melhorar o metabolismo ósseo em pacientes em diálise.</p> <p>Em comparação com o tratamento controle, não havia nenhuma evidência de que o cinacalcet reduz todas as causas de mortalidade e mortalidade cardiovascular.</p> <p>Evidência clínica mais é necessário para ver se cinacalcet está associado a um benefício de sobrevida em</p>	<p>O estudo apresentou boa qualidade quando submetido a aplicação da ferramenta AMSTAR.</p>

				<p>significativamente menor no grupo calcimiméticos do que aqueles no grupo de terapia de controle.</p> <p>d) <b>Não houve diferença significativa em todas as causas de mortalidade e de todos os eventos adversos entre o grupo calcimiméticos e terapia de grupo controle</b> (OR = CI 0,86, 95%: 0,46-1,60, <math>P = 0,630</math>; OR = CI 1,30, 95%: 0,78-2,18, <math>P = 0,320</math>, respectivamente).</p> <p>e) <b>Em comparação com a terapia de controle, foi observado um aumento estatisticamente significativo para a hipocalcemia em grupo calcimiméticos</b> (OR = CI 2,46, 95%: 1,58-3,82, <math>P &lt; 0,001</math>). <b>Terapia calcimimético também levou a mais náuseas</b> (OR = CI 2,45, 95%: 1,29-4,66, <math>P = 0,006</math>), <b>vômito</b> (OR = CI 2,78, 95%: 2,14-3,62, <math>P &lt; 0,001</math>) <b>e diarreia</b> (OR = CI 1,51, 95%: 1,04-2,20, <math>P = 0,030</math>). <b>O tratamento com calcimimético resultou em infecção do trato respiratório superior mais, mas não dispnéia ou dor de cabeça</b> (OR = CI 1,97, 95%: 0,87-4,45, <math>P = 0,100</math>; OR = CI 1,62, 95%: 0,97-2,72, <math>P = 0,070</math>, respectivamente).</p>	<p>pacientes em diálise.</p> <p>Os eventos adversos mais comumente relatados são eventos adversos gastrointestinais e hipocalcemia. Os mecanismos de eventos adversos gastrointestinais permanecem obscuras, e são necessários mais estudos básicos e clínicos.</p> <p>Os resultados desta meta-análise indicam o potencial de agentes calcimiméticos como um tratamento para pacientes de diálise com HPT. Futuros estudos são necessários para avaliar os efeitos de cinacalcet em hiperplasia da paratireóide, calcificação vascular, histomorfometria óssea ou outros desfechos clínicos rígidos em amostras maiores, com períodos mais longos.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

<p>Ballinger Angela E, Palmer Suetonia C, Nistor Ionut, Craig Jonathan C, Strippoli Giovanni FM. Calcimiméticos para hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas. In: <i>The Cochrane Library</i>, Issue 2, Art. No. CD006254. DOI: 10.1002 / 14651858.CD006254.pub4.</p>	<p>Para avaliar os benefícios e malefícios do cinacalcet sobre os resultados em nível de paciente em adultos com doença renal crônica.</p>	<p><b>Os desfechos primários:</b>Todas as causas de mortalidade;A mortalidade cardiovascular; Paratireoidectomia; Fraturas;Os eventos adversos (hipocalcemia, hipercalcemia, náuseas, vômitos, infecção do trato respiratório superior, dispnéia, fraqueza muscular, dor de cabeça, parestesia, dor abdominal, diarreia).</p> <p><b>Os desfechos secundários</b> Pelo menos diminuição de 30% no nível sérico de PTH; Fraturas;Osteodistrofia uraemic Mixed;Histomorfometria óssea;Fim do tratamento os níveis de PTH (qualquer medida);Fim do tratamento concentrações de cálcio no soro (mg / dl);Fim do tratamento de concentrações de fósforo no soro (mg / dl);Fim do tratamento de cálcio produto x fósforo (mg<sup>2</sup> / dL<sup>2</sup>).</p>	<p>Placebo ou nenhum tratamento, co-intervenções. compostos de vitamina D e de fósforo agentes de ligação.</p>	<p>Dezoito estudos (7446 participantes), em comparação cinacalcet além de terapia padrão com nenhum tratamento ou placebo mais a terapia padrão. Em adultos com categoria GFR G5 (TFG abaixo de 15 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>) tratados com diálise, tratamento cinacalcet rotina teve pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade (RR 0,97, 95% CI 0,89-1,05), os efeitos imprecisas sobre cardiovascular mortalidade (RR de 0,67, IC de 95% 0,16-2,87), e paratireoidectomia cirúrgica impedido (RR de 0,49, IC de 95% 0,40-0,59) e hipercalcemia (RR de 0,23, IC de 95% 0,05-0,97), mas aumentou a hipocalcemia (RR 6,98, 95 CI% 5,10-9,53), náuseas (RR 2,02, 95% CI 1,45-2,81) e vômitos (RR 1,97, IC 95% IC 95% 1,73-2,24). Cinacalcet diminuiu PTH no soro (MD - 281,39 pg / mL, 95% CI -325,84 a -234,94) e cálcio (MD -0,87 mg / dL, IC 95% -0,96 a -0,77) níveis, mas teve pouco ou nenhum efeito no soro níveis de fósforo (MD - 0,23 mg / dl, IC 95% -0,58 a 0,12).</p>	<p>Terapia cinacalcet rotina em pacientes de diálise em doses entre 30 e 180 mg / d reduz os níveis séricos de PTH (281 pg / mL) e raramente reduz parathyroidectomy cirúrgico, mas tem pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade total, efeitos incertos sobre a morte cardiovascular-relacionados, e é comumente associado a eventos adversos, incluindo náuseas, vômitos, hipocalcemia e diarreia.</p>	<p>Boa qualidade na aplicação da ferramenta AMSTAR</p>
--	--	--	--	---	--	--

## **CAPÍTULO II**

### **HIPERPOTASSEMIA**

#### **POLIESTIRENOSSULFONATO DE CÁLCIO**

#### **1-Pergunta de avaliação**

O Poliestirenosulfonato de cálcio é eficaz para o tratamento de hiperpotassemia em pacientes com doença renal crônica com base na literatura médica especializada?

#### **2- Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição**

Poliestirenosulfonato de sódio é uma resina de permuta catiônica que reduz o potássio no soro e é indicado para o tratamento de hiperpotassemia.<sup>1</sup>

##### **2.2-Indicação prevista em bula**

O poliestirenosulfonato de cálcio está indicado no tratamento da hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal.<sup>2</sup>

##### **2.3-Contra-indicações:<sup>1</sup>**

O poliestirenosulfonato de cálcio está contra-indicado nas seguintes situações: hipersensibilidade a resinas de poliestireno sulfonato; hipopotassemia; recém-nascidos com reduzida mobilidade intestinal (pós-operatório ou induzida por drogas); doença intestinal obstrutiva; administração oral em recém-nascidos.<sup>1</sup>

Este medicamento não deve ser empregado no tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo, mieloma múltiplo, sarcoidose ou carcinoma metastático que possam apresentar insuficiência renal e hipercalemia. Pacientes com litíase renal ou hipercalemia de qualquer etiologia não devem receber o poliestirenosulfonato de cálcio.<sup>2</sup>

##### **2.4-Precauções: <sup>1</sup>**

Não é recomendado o uso concomitante de poliestirenosulfonato com hidróxido de magnésio ou sorbitol; bem como na insuficiência cardíaca congestiva, grave. Nestes casos pode ser necessário restrições na ingestão de sódio.

O uso do poliestirenosulfonato pode ocasionar constipação e deve ser descontinuado até que as evacuações se normalizem.

O uso do poliestirenosulfonato deve ser evitado nos casos de constipação ou compactação, doentes em risco (por exemplo, história da impacção, obstipação crônica, doença inflamatória do intestino, colite isquêmica, aterosclerose vascular intestinal, obstrução do intestino, ou ressecção do intestino anterior).

Os casos de edema e hipertensão grave exigem restrições na ingestão de sódio.

Os pacientes devem ser acompanhados uma vez que podem ocorrer distúrbios eletrolíticos inclusive na hipopotassemia severa.

## **2.5-Efeitos adversos<sup>1</sup>**

Efeitos Cardiovasculares:

A insuficiência cardíaca: um relatório descreve dois casos de insuficiência renal com insuficiência ventricular esquerda, e um com falha do lado direito, associada à sobrecarga excessiva de sódio secundária à terapia com poliestirenosulfonato.

Aumento da pressão arterial e edema periférico: há relato de uma mulher de 25 anos de idade, com glomerulonefrite crônica e pielonefrite que desenvolveu edema periférico bruto e aumento na pressão arterial de 190/130 mmHg a partir de uma linha de base de 110/70 mmHg dentro de 2 semanas de tratamento.

Efeitos metabólicos

Alcalose

a) Casos de alcalose sistêmica tem sido descritos quando as resinas de troca catiônica administradas por via oral e utilizados em conjunto com antiácidos à doação de cátions não absorvíveis e laxantes, tais como hidróxido de magnésio e carbonato de alumínio.

b) Um caso foi relatado de um homem de 49 anos de idade, com glomerulonefrite crônica, que ficou gravemente alcalótico após a administração de hidróxido de magnésio e sódio poliestireno sulfonato em terapia de combinação.

## **3-Evidência**

Procurou-se evidências da eficácia e segurança do uso poliestirenosulfonato de cálcio no tratamento da hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal por meio de buscas por revisões sistemáticas, meta-análise e ensaios clínicos randomizados nas bases: PubMed, Cochrane Library e Micromedex(drugdex).

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

No entanto, não foram localizados estudos com metodologia robusta que suportasse o uso corriqueiro do poliestireno sulfonato de cálcio. Até mesmo as revisões de literatura abordam o poliestireno sulfonato de sódio.

### ***Micromedex(drugdex)<sup>1</sup>***

Quanto à eficácia do poliestirenosulfonato no tratamento de hiperpotassemia, a base de dados *Drugdex*, apresenta as seguintes conclusões:

a) Os efeitos do Poliestireno-sulfonato podem não ser aparentes, durante várias horas. Por conseguinte, na hipercalemia com risco de vida, pode-se lançar mão de medidas adicionais tais como cálcio, bicarbonato de sódio e / ou insulina, glicose para reduzir de potássio.

b) A terapia com poliestirenosulfonato de sódio pode promover reduções modestas de potássio sérico.

c) Em pacientes pediátricos, a eficácia do poliestirenosulfonato de sódio não foi estabelecida e em recém-nascidos, a via oral não deve ser utilizada.

d) Os estudos de DiPiro(1989) e Gilman(1985) concluíram que, em pacientes adultos, poliestirenosulfonato de sódio tem se mostrado útil nos casos em que há urgência na redução dos níveis séricos de potássio.

e) Níveis elevados de potássio(plasma superior a 6,5 miliequivalentes / litro) exigem tratamento de urgência uma vez que tal alteração tem sido relacionada com alterações eletrocardiográficas.

f) O estudo de Gruy-Kapral C, Emmett M, Santa Ana CA, et al (1998) apontou que, em dose única, o poliestirenosulfonato de sódio, além de sorbitol não reduziram potássio sérico (K) a partir da linha de base, , mas causou um aumento muito mais modesto em comparação com placebo ou terapia de fenoltaleína em pacientes com doença renal em estágio final.

### ***Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. <sup>3</sup>***

Estes autores escreveram um artigo intitulado: Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? e asseveram não ter encontrado nenhuma evidência eloquente de que poliestirenosulfonato de sódio favoreça as perdas de potássio fecais em animais experimentais ou em humanos, nem tampouco evidência de que a adição de sorbitol à resina em questão melhore a sua eficácia no tratamento da hipercalemia.

## **4-Conclusões**

Não foram localizados estudos com metodologia robusta que trate da eficácia do poliestirenosulfonato de cálcio no tratamento da hipercalemia.

Algumas revisões de literatura foram encontradas e apontam para pouca ou nenhuma evidência de eficácia ou segurança do uso a longo prazo do poliestirenosulfonato de cálcio.

## 5-Recomendação

Pelo exposto, essa equipe técnica NÃO RECOMENDA a incorporação na RESME do poliestirenosulfonato de cálcio para tratamento da hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal.

## 6-Referências

- 1- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other [Internet]. Disponível em. Acesso em 09/03/2015.
- 2- ANVISA. Bulário eletrônico. Sorcal. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11284252014&pIdAnexo=2370016](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11284252014&pIdAnexo=2370016). Acesso em 10/03/2015.
- 3- Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. **Ion-exchange resins** for the **treatment of hyperkalemia**: are they safe and effective? J Am Soc Nephrol. 2010 May;21(5):733-5. doi: 10.1681/ASN.2010010079. Epub 2010 Feb 18.

## 7-Anexos

### A-Estratégia de busca

### B-Lista de estudos excluídos



**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Consultoria técnica:** Ivo Antonio Vieira.

Anexo A- Estratégia de busca- Poliestirenosulfonato de cálcio				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
("polystyrene sulfonic acid"[Supplementary Concept] OR "polystyrene sulfonic acid"[All Fields] OR "calcium polystyrene sulfonate"[All Fields]) AND ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "kidney disease"[All Fields]) AND ("hyperkalaemia"[All Fields] OR "hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "hyperkalemia"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2010/03/15"[PDat] : "2015/03/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed - Pesquisa 1	2	0	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões. Data da busca: 13/03/2015
Sorcal	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca 09/03/2015
tw:(treatment of hyperkalemia AND calcium polystyrene sulfonate) AND (instance:"regional")	BVS	22	0	Artigo completo disponível; Outros filtros: Resinas de troca de cátion; hiperpotassemia; estudo em humanos. Data da busca 13/03/2015
((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("hyperkalaemia"[All Fields] OR "hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "hyperkalemia"[All Fields]) AND ("cation exchange resins"[Pharmacological Action] OR "cation exchange resins"[MeSH Terms] OR ("cation"[All Fields] AND "exchange"[All Fields] AND "resins"[All Fields]) OR "cation exchange resins"[All Fields] OR ("cation"[All Fields] AND "exchange"[All Fields] AND "resin"[All Fields]) OR "cation exchange resin"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2010/03/15"[PDat] : "2015/03/13"[PDat])	Pubmed-Pesquisa 2 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	7	0	Estudos de avaliação econômica. Data da busca 18/03/2015

Anexo B-Listas de excluídos- poliestirenosulfonato de cálcio		
Estudo	Motivo	Base
Arroyo D, Panizo N, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Verdalles U, Luño J. Hypercalcemia as a side effect of potassium binding agents. <i>Nefrologia</i> . 2012;32(5):655-8. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11500. English, Spanish. PMID:23013952[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Lee SH, Kim SJ, Kim GE, Lee WJ, Hong WK, Baik GH, Choi YH, Kim DJ. [Calcium polystyrene sulfonate induced colonic necrosis in patient with chronic kidney disease]. <i>Korean J Gastroenterol</i> . 2010 Apr;55(4):261-5. Korean.PMID:20389181[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Jadoul M; Karaboyas A; Goodkin DA; Tentori F; Li Y; Labriola L; Robinson BM. Potassium-binding resins: Associations with serum chemistries and interdialytic weight gain in hemodialysis patients. <i>Am J Nephrol</i> ; 39(3): 252-9, 2014.	PICO diferente	BVS
Lim S. Approach to hyperkalemia. <i>Acta Med Indones</i> ; 39(2): 99-103, 2007 Apr-Jun.	PICO diferente	BVS
Abraham SC; Bhagavan BS; Lee LA; Rashid A; Wu TT.Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol: clinical, endoscopic, and histopathologic findings. <i>Am J Surg Pathol</i> ; 25(5): 637-44, 2001 May.	PICO diferente	BVS
Riveiro-Barciela M; Campos-Varela I; Tovar JL; Vargas V; Simón-Talero M; Ventura-Cots M; Crespo M; Bilbao I; Castells L. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis caused by immunosuppressant treatment with tacrolimus in a liver transplant patient: case report. <i>Transplant Proc</i> ; 43(10): 4016-8, 2011 Dec.	PICO diferente	BVS
Jaruratanasirikul S; Janjindamai W. Pseudohypoaldosteronism: mineralocorticoid unresponsiveness syndrome. <i>J Med Assoc Thai</i> ; 83(8): 948-52, 2000 Aug.	PICO diferente	BVS
Seah TG; Lew TW; Chin NM. A case of pseudohyperkalaemia and thrombocytosis. <i>Ann Acad Med Singapore</i> ; 27(3): 442-3, 1998 May.	PICO diferente	BVS
Yaseen H; Khalaf M; Dana A; Yaseen N; Darwich M. Salbutamol versus cation-exchange resin (kayexalate) for the treatment of nonoliguric hyperkalemia in preterm infants. <i>Am J Perinatol</i> ; 25(3): 193-7, 2008 Mar.	PICO diferente	BVS
Fenton JJ; Johnson FB; Przygodzk RM; Kalasinsky VF; Al-Dayel F; Travis WD. Sodium polystyrene sulfonate (kayexalate) aspiration: histologic appearance and infrared microspectrophotometric analysis of two cases. <i>Arch Pathol Lab Med</i> ; 120(10): 967-9, 1996 Oct.	PICO diferente	BVS
Baba K; Doi Y; Franco-Saenz R; Mulrow PJ. Mechanisms by which nephrectomy stimulates adrenal renin. <i>Hypertension</i> ; 8(11): 997-1002, 1986 Nov.	PICO diferente	BVS
Johnson K; Cazee C; Gutch C; Ogden D. Sodium polystyrene sulfonate resin candy for control of potassium in chronic dialysis patients. <i>Clin Nephrol</i> ; 5(6): 266-8, 1976 Jun.	PICO diferente	BVS
Terai C; Okada Y; Mimura K; Miyahara T; Nakaji S. [In vitro studies with a cation exchange resin mixture for direct	PICO diferente	BVS

hemoperfusion in the treatment of hyperkalemia: preliminary report]. <i>Nihon Geka Gakkai Zasshi</i> ; 94(12): 1317, 1993 Dec.		
Bennett LN; Myers TF; Lambert GH. Cecal perforation associated with sodium polystyrene sulfonate-sorbitol enemas in a 650 gram infant with hyperkalemia. <i>Am J Perinatol</i> ; 13(3): 167-70, 1996 Apr.	PICO diferente	BVS
Terai C; Shimizu S; Matsushima S; Tanaka I; Okada Y; Miyahara T; Nakaji S. Development of a potassium-specific adsorbent for direct hemoperfusion. <i>Artif Organs</i> ; 20(11): 1227-32, 1996 Nov.	PICO diferente	BVS
Bistrizter T; Lahat E; Eshel G; Barr J; Hanukoglu A; Aladjem M. Severe pseudohypoaldosteronism in a pair of twins not associated with hydramnios. <i>Pediatr Nephrol</i> ; 10(4): 438-41, 1996 Aug.	PICO diferente	BVS
Meyer I. Sodium polystyrene sulfonate: a cation exchange resin used in treating hyperkalemia. <i>ANNA J</i> ; 20(1): 93-5, 1993 Feb.	PICO diferente	BVS
Ziessman HA. Alkalosis and seizure due to a cation-exchange resin and magnesium hydroxide. <i>South Med J</i> ; 69(4): 497-9, 1976 Apr.	PICO diferente	BVS
Little DJ; Nee R; Abbott KC; Watson MA; Yuan CM. <b>Cost-utility analysis of sodium polystyrene sulfonate vs. potential alternatives for chronic hyperkalemia.</b> <i>Clin Nephrol</i> ; 81(4): 259-68, 2014 Apr.	PICO diferente	BVS
Nasir K; Ahmad A. <b>Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate.</b> <i>J Ayub Med Coll Abbottabad</i> ; 26(4): 455-8, 2014 Oct-Dec.	PICO diferente	BVS
Gruy-Kapral C; Emmett M; Santa Ana CA; Porter JL; Fordtran JS; Fine KD. <b>Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease.</b> <i>J Am Soc Nephrol</i> ; 9(10): 1924-30, 1998 Oct.	PICO diferente	BVS
Kim HJ; Han SW. <b>Therapeutic approach to hyperkalemia.</b> <i>Nephron</i> ; 92 Suppl 1: 33-40, 2002.	PICO diferente	BVS
Pubmed-descriptores II (Referente a pesquisa 2)		
Arroyo D, Panizo N, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Verdalles U, Luño J. Hypercalcemia as a side effect of potassium binding agents. <i>Nefrologia</i> . 2012;32(5):655-8. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11500. English, Spanish. PMID:23013952[PubMed - indexed for MEDLINE].	PICO diferente	Pubmed
Güran T, Değirmenci S, Bulut İK, Say A, Riepe FG, Güran Ö. Critical points in the management of pseudohypoaldosteronism type 1. <i>J Clin Res Pediatr Endocrinol</i> . 2011;3(2):98-100. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.20. Epub 2011 Jun 8. PMID:21750640[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed

Watson M, Abbott KC, Yuan CM. Damned if you do, damned if you don't: potassium binding <b>resins</b> in <b>hyperkalemia</b> . Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1723-6. doi: 10.2215/CJN.03700410. Epub 2010 Aug 26. PMID:20798253[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Lee SH, Kim SJ, Kim GE, Lee WJ, Hong WK, Baik GH, Choi YH, Kim DJ. [Calcium polystyrene sulfonate induced colonic necrosis in patient with chronic kidney disease]. Korean J Gastroenterol. 2010 Apr;55(4):261-5. Korean. PMID:20389181[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Jadoul M, Karaboyas A, Goodkin DA, Tentori F, Li Y, Labriola L, Robinson BM. Potassium-binding resins: Associations with serum chemistries and interdialytic weight gain in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2014;39(3):252-9. doi: 10.1159/000360094. Epub 2014 Mar 8. PMID:24642479[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Kamel KS, Schreiber M. Asking the question again: are cation exchange resins effective for the treatment of hyperkalemia? Nephrol Dial Transplant. 2012 Dec;27(12):4294-7. doi: 10.1093/ndt/gfs293. Epub 2012 Sep 17. Review. No abstract available. PMID:22989741[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange <b>resins</b> for the <b>treatment</b> of <b>hyperkalemia</b> : are they safe and effective? J Am Soc Nephrol. 2010 May;21(5):733-5. doi: 10.1681/ASN.2010010079. Epub 2010 Feb 18. PMID:20167700[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed