

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Dezembro/2021

Paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

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 Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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 análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de 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.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem 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 população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na 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.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1: Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do paricalcitol (Cenário DAF).	25
--	----

QUADROS

Quadro 1: Classificação da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).	10
Quadro 2: Recomendações dos valores de referência para cálcio, fósforo e PTH para pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes.	13
Quadro 3: Ficha com a descrição técnica da tecnologia paricalcitol.	15
Quadro 4: Comparativo entre o preço de fábrica e máximo de venda ao governo disponibilizados na lista de preços definida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e os preços praticados em compras públicas (outubro de 2021).	16
Quadro 5: Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências.	17
Quadro 6: Características da Revisão Sistemática incluída no parecer.	18
Quadro 7: Avaliação do risco de viés da revisão sistemática.	18
Quadro 8: Medicamentos para o tratamento de pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.	27

FIGURAS

Figura 1: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho sobrevida geral.	19
Figura 2: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de PTH (pg/mL) pós tratamento.	20
Figura 3: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de PTH quanto ao número de pacientes que apresentaram redução > ou igual a 50% dos valores.	20
Figura 4: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de Cálcio.	21
Figura 5: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de Fósforo (mmol/L).	21
Figura 6: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho Eventos Adversos.	22
Figura 7: Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.	23

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3	RESUMO EXECUTIVO	8
4	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
	5.1 Preço proposto para ampliação de uso	16
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
	6.1 Caracterização da revisão selecionada para síntese das evidências	17
	6.2 Avaliação da qualidade da revisão sistemática e dos estudos incluídos.....	18
	6.3 Síntese de resultados dos estudos	19
	6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	23
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	24
	7.1 Avaliação econômica	24
	7.2 Impacto orçamentário	24
8	ACEITABILIDADE.....	25
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	26
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	26
11	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	27
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	29
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	30
15	REFERÊNCIAS	31
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	34
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	67
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	73

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D, no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do paricalcitol, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Paricalcitol

Indicação: Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica estágio 5D

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS)

Contexto: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides, doença óssea de alto remanejamento e doença cardiovascular. O nível de PTH considerado adequado para pacientes com DRC estágio 5D está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020, estima-se que 144.779 pacientes estão em tratamento dialítico no Brasil. Destes, aproximadamente 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019, enquanto em 2014 eram em torno de 26%, sugerindo que houve certo impacto na redução dos níveis de PTH com a incorporação do paricalcitol e implementação do PCDT em 2017. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete). Dentre os medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral, tendo sido descontinuados a apresentação intravenosa, em 2020, e o alfacalcidol oral, em 2017. Em relação ao paricalcitol, sua disponibilização no SUS está voltada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml e, para o cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml. Neste sentido o objetivo deste documento é analisar novas evidências científicas existentes sobre o paricalcitol, visando sua ampliação de uso para o tratamento do HPTS associado à DRC estágio 5D em pacientes com resposta inadequada ao calcitriol para manutenção dos níveis de PTH < 300 pg/ml, ou como primeira linha nos pacientes com HPTS moderado (PTH > 500 pg/ml) na ausência de hiperfosfatemia e hipercalcemia ou ainda nos pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem da associação de paricalcitol para atingir os níveis alvo de PTH.

Pergunta: O uso do paricalcitol é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D quando comparado ao calcitriol?

Evidências científicas: A partir da busca das evidências conduzida nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, por ser considerada a de melhor qualidade metodológica e a mais completa por atender à PICO definida. Quanto aos desfechos clínicos, a mortalidade por todas as causas, com RR 0,84; IC 95% 0,79-0,90; $p < 0,00001$ demonstrou maior eficácia do tratamento com paricalcitol do que com outros análogos não seletivos de vitamina D. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia e no controle dos níveis de PTH. A qualidade metodológica geral da revisão sistemática selecionada para atualização foi classificada como moderada. Segundo o GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade por todas as causas foi moderada; muito baixa para níveis séricos de fósforo e baixa para os demais desfechos avaliados.

Avaliação econômica: Com base nos dados da literatura, foi construído um modelo de árvore de decisão para a análise de custo-efetividade, que considerou o desfecho de morte evitada e um horizonte temporal de 1 ano. Como resultado da comparação entre paricalcitol e calcitriol oral na perspectiva do SUS, a análise mostrou que a relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ 1.932,00 para o calcitriol e R\$ 3.655,00 para o paricalcitol. A RCEI foi de R\$ 46.745,00 por morte evitada para o paricalcitol e as análises de sensibilidade mostraram o custo de efetividade incremental variando de R\$ 36.742,00 a R\$ 57.542,00 por morte evitada.

Análise de impacto orçamentário: Considerados três cenários, sendo dois de demanda aferida, com dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF) e da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS); e um cenário de abordagem epidemiológica, baseado nos dados da SBN. Como resultados, estimou-se um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol no SUS entre R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 no primeiro e, ao final de 5 anos de ampliação de uso, entre R\$ 48.596.855,50 e R\$ 62.90.555,73

considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABSIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 59.717.279,99 a R\$ 101.637.532,13 a depender do cenário considerado.

Experiência internacional: Identificou-se apenas avaliações de ATS realizadas pelo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, que recomendou a não utilização de paricalcitol para a prevenção e tratamento de HPTS à DRC estágios 3 a 5D, no âmbito do sistema de saúde escocês.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Identificou-se apenas um medicamento, denominado etelcalcetide, o qual não possui registro sanitário na Anvisa. Entretanto, obteve registro na Europa (EMA) em 2016 e nos EUA (FDA) em 2017.

Considerações finais: O paricalcitol foi incorporado pelo SUS em 2015, sendo contemplado como segunda linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC, em diálise. Entretanto, com base em diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, avaliou-se a sua ampliação para pacientes com PTH acima de 300 pg/ml na ausência de hiperfosfatemia e hipercalcemia ou ainda nos pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem da associação de paricalcitol para atingir os níveis alvo de PTH. As evidências clínicas selecionadas demonstraram que paricalcitol é mais eficaz que outros análogos não seletivos de vitamina D, como calcitriol, nos desfechos de mortalidade por todas as causas, enquanto que não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia e nos níveis de PTH. A maioria dos desfechos apresentou qualidade da evidência baixa, com exceção da mortalidade que foi moderada. Na avaliação econômica, a análise mostrou que o uso de paricalcitol resulta em um custo incremental de R\$ 972,00 ao ano. A relação de custo efetividade foi de R\$ 1.932,00 para o calcitriol e R\$ 3.655,00 para o paricalcitol. A RCEI foi de R\$ 46.745,00 por morte evitada para o paricalcitol e as análises de sensibilidade mostraram o custo de efetividade incremental variando de R\$ 36.742,00 a R\$ 57.542,00 por morte evitada. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol no SUS estará entre R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 no primeiro e, ao final de 5 anos de ampliação de uso, entre R\$ 48.596.855,50 e R\$ 62.90.555,73 a depender do cenário considerado.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 54/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 14/09/2021 a 20/09/2021 e três pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, o participante descreveu sua experiência de tratamento com o cinacalcete – que era suspenso e retomado quando as alterações nos níveis de PTH assim exigiam. O paciente não mais utiliza o medicamento desde a realização do segundo transplante renal, visto que desde então os níveis de PTH se mantêm estáveis.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 09 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e com normo ou hipocalcemia. Os membros da Conitec consideraram que o paricalcitol possui eficácia superior e segurança semelhante ao comparador calcitriol, diminuindo a mortalidade geral dos pacientes em diálise.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves do que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral (DMO), que levam à doença óssea e cardiovascular. Dessa forma, o DMO-DRC, além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, também é fator de risco para calcificação vascular e associa-se a miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte de causa cardiovascular. Os mecanismos comuns entre a doença óssea e cardiovascular se apoiam nas crescentes evidências de que alterações na remodelação óssea favorecem o desenvolvimento de calcificações extraósseas, principalmente vasculares.^{1,2}

As alterações no metabolismo mineral e ósseo são frequentes na DRC, observadas já nos estágios iniciais da DRC, quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 ml/min (estágio 3), e progredem com o declínio da função renal. Portanto, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) se instala precocemente, agrava-se durante o tratamento dialítico (estágio 5D) e, muitas vezes, não se resolve nem mesmo com o transplante renal bem-sucedido.³

Quadro 1: Classificação da Doença Renal Crônica 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
3 (A e B)	30-59	TFG moderadamente diminuída
4	15-29	TFG gravemente diminuída
5	< 15	Falência renal
5D	< 15 em diálise	Falência renal em terapia substitutiva

Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, paratormônio (PTH) e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores e o HPTS é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC, o qual resulta de uma resposta adaptativa às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal. Retenção de fósforo e consequente hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis séricos de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH são mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do HPTS decorrente da diminuição da função renal.^{4,5}

Mais detalhadamente, a vitamina D, o cálcio, o fósforo e o PTH estão fortemente interligados para manter o equilíbrio do metabolismo mineral e ósseo. As ações da vitamina D são mediadas pelo receptor de vitamina D (VDR) e, no trato gastrointestinal, ela promove aumento da absorção de cálcio e fósforo. Na paratireoide, suprime a liberação do PTH. Em DRC nos estágios mais avançados, há perda progressiva dos receptores VDR na paratireoide, levando à resistência à vitamina D.⁶

O cálcio atua via receptor (CaR), o qual, na paratireoide, é o principal regulador da secreção do PTH. Quando o cálcio sérico está aumentado, o CaR é ativado e promove a inibição da liberação do PTH na circulação. Conforme a HPTS progride e a hiperplasia da paratireoide torna-se mais avançada, a expressão do CaR é reduzida. O fósforo inibe a ativação e disponibilização da vitamina D ativa e, conseqüentemente, ocorre redução do cálcio sérico, aumento da secreção do PTH e resistência óssea ao PTH. A resistência óssea ao PTH demanda maiores níveis de PTH para manter a calcemia e a remodelação óssea normais.⁵

O PTH exerce função crítica na regulação da concentração de cálcio no sangue. Quando há redução dos níveis de cálcio, o PTH promove sua reabsorção renal e sua liberação a partir do osso. Além disso, aumenta a excreção renal de fósforo, diminuindo seu nível sérico. Assim, o atua, juntamente com outros reguladores de cálcio e fósforo, como a vitamina D3 e FGF-23 (fator de crescimento de fibroblasto-23), na homeostase de minerais.⁷

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

As complicações decorrentes do HPTS estão ligadas ao risco aumentado de calcificação cardiovascular, mortalidade por causa cardiovascular e mortalidade geral. Além das complicações citadas, as esqueléticas encontram-se bem frequentes, sendo os sintomas clínicos mais comuns dores ósseas, artralgiás fraturas, deformações esqueléticas com alterações estruturais, ruptura de tendões, entre outros.³

Segundo censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que 144.779 pacientes se encontram em diálise, dos quais 82% recebem tratamento dialítico custeado com recursos do SUS. Destes, aproximadamente, 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019^{8,9}, índices inferiores aos observados de 2014 a 2016, ou seja, antes da implementação do PCDT de 2017.

4.2 Tratamento recomendado

Estão disponíveis algumas diretrizes internacionais que estabelecem os limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de distúrbios no metabolismo ósseo-mineral decorrentes de HPTS à DRC (Quadro 2). *O K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease - Iniciativa para Qualidade em Resultados na Doença Renal / Diretrizes de prática clínica para o metabolismo e a doença óssea na doença renal crônica)* foi a primeira diretriz a se tornar uma referência mundial para o tratamento de DRC. Entretanto, por ter sido elaborada em 2003, essa diretriz não traz alguns medicamentos que entraram no mercado em 2004, como o paricalcitol e os calcimiméticos, além de não abordar a calcificação vascular.¹⁰

Em 2006 a fundação KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes / Doença renal: Melhoria dos Resultados Globais*), dirigida por um colegiado internacional, propôs novas definições e um sistema de classificação mais integrado das desordens mineral e óssea, além de incluir a calcificação vascular no espectro da DMO. Foi essa primeira versão do KDIGO, em 2006, que alterou a nomenclatura das anomalias do metabolismo mineral de osteodistrofia renal (ODR) para distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC). O termo ODR continua a ser utilizado para descrever anomalias da morfologia óssea. Sua segunda versão de 2009 trata do diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento do DMO secundário à DRC¹¹, a qual foi atualizada em 2017.¹²

Segundo o KDIGO 2017, em pacientes com DRC estágios 3A a 5, o nível ideal de PTH não é conhecido. No entanto, sugere que esses pacientes com níveis de PTH intacto aumentando progressivamente ou persistentemente acima do limite superior, sejam avaliados quanto a fatores modificáveis, incluindo hiperfosfatemia, hipocalcemia, alta ingestão de fosfato e deficiência de vitamina D e que calcitriol e análogos seletivos de vitamina D não sejam usados rotineiramente (2C), devendo-se reservar o uso de calcitriol e análogos seletivos da vitamina D para pacientes com DRC estágios 4 e 5 com HPTS grave e progressivo, sem definir os valores de PTH.

Natoli et al., em revisão sistemática (RS) publicada em 2013, que incluiu sete estudos observacionais com pacientes adultos em diálise, objetivaram avaliar a associação entre mortalidade e níveis de PTH, fósforo e cálcio. Nas metanálises, níveis de fósforo superiores aos referentes (4 estudos, RR = 1,20, IC de 95% = 1,15-1,25), cálcio (3 estudos, RR = 1,10, IC 95% = 1,05-1,14) e PTH (5 estudos, RR = 1,11, IC 95% = 1,07-1,16) foram significativamente associados com aumento da mortalidade. Efeito protetor foi observado para valores de cálcio inferior ao de referência (RR = 0,86, IC 95% = 0,83-0,89)¹³. Destaca-se que os valores médios de PTH considerados como referência foram de 225-250 pg / mL em todos os estudos, com exceção de Dukkipati et al., 2010, para o qual o intervalo de referência foi de 300–600 pg / mL.¹⁴

Além do KDIGO 2017, o Canadá e o Japão também estabeleceram suas próprias recomendações para controlar a desordem mineral e óssea em pacientes com DRC 5D, conforme pode ser visto no Quadro 2.^{12,15,16}

Quadro 2: Recomendações dos valores de referência para cálcio, fósforo e PTH para pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes.

Parâmetro	KDIGO 2017	Canadian Society, 2020	Japanese Society, 2013
Cálcio (mg/dl)	8.4-10.2	8.4-10.2	8.4 – 10.2
Fósforo (mg/dl)	3.5-5.5	3.5-5.5	3.5-6.0
PTH (pg/ml)	2-9 vezes o limite superior do método	2-9 vezes o limite superior do método	60 – 240

De acordo com as diretrizes internacionais e recomendações da SBN, o tratamento de HPTS está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. Entretanto, alguns estudos abordam e relatam a grande dificuldade dos pacientes em atingir esses principais parâmetros simultaneamente.¹⁷

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) publicou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteodistrofia Renal e de Hiperfosfatemia na DRC em 2010, e em 2017, o PCDT do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica (DMO-DRC), que é resultado da união dos dois PCDTs prévios. O primeiro recomendava que os níveis de PTH estivessem entre 2 a 9 vezes o limite superior ao do método utilizado para dosagem e, inicialmente, o paciente deveria ser tratado para corrigir a hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia. Caso os níveis de PTH não fossem corrigidos com as medidas adotadas, os pacientes deveriam ser tratados com alfacalcidol ou calcitriol. O PCDT vigente recomenda os mesmos valores alvo de referências para o PTH, com tratamento inicial visando corrigir a hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia. Se valores de PTH intacto permanecerem elevados, para controle de sua secreção, podem ser utilizados calcitriol via oral ou endovenoso, sendo descontinuado o uso do alfacalcidol devido à baixa prescrição e resultados similares ao calcitriol.

Paricalcitol é alternativa de tratamento de HPTS para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL que apresentarem hipercalcemia ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta a 3 meses de tratamento com calcitriol. Já o cinacalcete, um calcimimético, é elegível para o tratamento do HPTS, segundo o PCDT vigente em pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH acima de 800 pg/mL e com níveis de cálcio sérico acima de 8,4 mg/dL, ou naqueles com PTH entre 600 e 800 pg/mL associado a fósforo sérico persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em, pelo menos, três medidas consecutivas mensais e com nível sérico de cálcio acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método); ou a cálcio sérico persistentemente elevado apesar do uso apropriado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L ou na ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se

apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em, pelo menos, duas ou três medidas consecutivas mensais.

Segundo a SBN, a escolha do paricalcitol dependerá dos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Nos pacientes em que o PTH intacto encontra-se acima de 300 pg/ml apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes, recomenda-se iniciar o uso de paricalcitol. Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia contraindicam o uso de calcitriol e paricalcitol sendo nesses casos, o cinacalcete a primeira opção¹⁸. De acordo com o PCDT vigente, o cinacalcete é indicado para níveis de PTH acima de 800 pg/ml, ou já com altas doses de calcitriol ou paricalcitol para manutenção dos níveis de PTH < 300 pg/ml, ou ainda para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia, o uso de cinacalcete está recomendado. Se o paciente apresentar hipocalcemia, é necessário a normalização dos níveis do cálcio para que possa ser utilizado o cinacalcete.

De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society e Renal Association*, as três classes de drogas, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo.^{12,15,16}

Também se acredita que quando o PTH se encontra acima de 500 pg/mL, a chance de resposta ao tratamento é reduzida, devendo ser introduzido medicamento injetável. Como a apresentação intravenosa do calcitriol (calcigex) foi descontinuada no presente ano, deve ser revisada a indicação de novo pontos de corte tanto do paricalcitol como do cinacalcete para pacientes com DRC estágio 5, considerando-se também os níveis de cálcio e fósforo.^{4,12}

Nos casos em que, mesmo com as medidas terapêuticas adotadas os níveis de PTH continuem acima do limite recomendado, está indicada a paratireoidectomia (PTx). De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Práticas Clínicas dos DMO-DRC de 2011 da SBN, a PTx está indicada para pacientes com PTH acima de 800 pg/ml não responsivo ao tratamento clínico, ou seja, níveis de PTH persistentemente acima de 800 pg/ml associado a uma ou mais das seguintes condições: hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias ao tratamento clínico ou que ocorra durante pulsoterapia com calcitriol ou análogos da vitamina D, mesmo em uso de quelante de P sem Ca e da redução da concentração de Ca do dialisato, calcificações extraósseas ou calcifilaxia, doença óssea avançada, progressiva e debilitante que não responde ao tratamento clínico e presença de glândulas paratireoides volumosas ao ultrassom (volume > 1,0 cm³).¹⁹

Assim, para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete), sendo as três disponibilizadas pelo SUS.¹⁸

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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 do HPTS associado à DRC.¹⁴

Quadro 3: Ficha com a descrição técnica da tecnologia paricalcitol.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Paricalcitol
Nome comercial	Zemplar® (medicamento de referência), SYLETYV® (Similar equivalente) e Paricalcitol (Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999)
Apresentação	<p>Zemplar®: Solução injetável de: 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL) Solução injetável de: 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 2 mL)</p> <p>SYLETYV®: Solução injetável de: 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL) Solução injetável de: 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 2 mL)</p> <p>Paricalcitol genérico: Solução injetável de: 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL) Solução injetável de: 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 2 mL)</p>
Detentor do registro	Zemplar® - ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA SYLETYV® - ACCORD FARMACÊUTICA LTDA Paricalcitol genérico - ACCORD FARMACÊUTICA LTDA
Fabricante	AVARA LISCATE PHARMACEUTICAL SERVICES S.P.A.– Itália (Zemplar®); INTAS PHARMACEUTICALS LTD – Índia (SYLETYV® e paricalcitol genérico).
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento e prevenção do HPTS associado à DRC
Indicação proposta	Tratamento de escolha do HPTS associado à DRC de pacientes com DRC 5D com níveis de PTH intacto igual ou superior a 300 pg/ml na ausência de hipercalcemia ou hipoerfosfatemia ou ainda pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem da associação de paricalcitol para atingir os níveis alvo de PTH.
Posologia e Forma de Administração	Administração endovenosa. Dose inicial: 0.04 a 0.1 µg/kg (2.8 – 7 µg) por sessão de hemodiálise (3 vezes por semana) ou pelo cálculo: dose por sessão de hemodiálise (µg) = nível basal de iPTH (pg/ml)/80. A dose máxima administrada com segurança nos estudos clínicos foi de 40 microgramas. Ajuste de dose: faixa adequada atualmente aceita para os níveis de PTH intacto em pacientes com DRC 5D é de não mais do que 1,5 a 3 vezes o limite superior normal não-urêmico (PTH i entre 150 e 300 pg/ml para PTH). Durante qualquer período de ajuste de dose, o cálcio e fósforo séricos devem ser monitorados mais frequentemente e, se um nível elevado de cálcio (> 11,2 mg/dL) ou de fósforo (> 6,5 mg/dL) forem observados, a dose deve ser ajustada até que estes parâmetros sejam normalizados. Se hipercalcemia ou produto Ca x P maior que 75 forem observados, a dosagem de ZEMPLAR® (paricalcitol) deverá ser imediatamente reduzida ou interrompida até que estes parâmetros sejam normalizados. A seguir, ZEMPLAR® (paricalcitol) deve ser reiniciado a uma menor dose. As doses poderão ser diminuídas quando

	os níveis de PTH começarem a diminuir em resposta à terapia. Assim a dosagem incremental deve ser individualizada. Se uma resposta satisfatória não for observada, a dose poderá ser elevada em 2 a 4 µg, a intervalos de duas a quatro semanas. Se, em qualquer momento, o nível de iPTH diminuir para menos de 150 pg/ml, a dosagem de ZEMPLAR® (paricalcitol) deve ser diminuída.
Registros na Anvisa	Zemplar®: O produto apresenta registro número 198600008 sob processo número: 25351.068656/2014-13 com data de depósito em 21/10/2014 com vigência até 01/10/2027. SYLETYV®: O produto apresenta registro número 1553700350096 sob processo: 25351.129471/2014-12 com data de depósito em 01/09/2014 com vigência até 01/09/2019 (Vencido). Paricalcitol genérico: O produto apresenta registro número 1553700720012 sob processo número 25351.327164/2018-60 com data de depósito em 29/04/2019 com vigência até 04/2029.
Contraindicações:	Não deve ser administrado a pacientes com evidência de toxicidade por vitamina D, hipercalcemia ou hipersensibilidade (alergia) a algum componente do produto
Cuidados e Precauções:	Idosos: estudos mostram que não houve grandes diferenças de eficácia e segurança entre pacientes com idade superior a 65 anos e pacientes mais jovens. Crianças: a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes com idade inferior a 18 anos.
Eventos adversos:	A administração crônica de paricalcitol pode expor os pacientes ao risco de hipercalcemia, o que pode ser minimizado pelo ajuste de dose adequada. São reação comum (entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações do metabolismo e nutrição: hipercalcemia (aumento acima do normal dos níveis de cálcio no sangue); alterações do sistema nervoso: disgeusia (alteração do paladar), cefaleia (dor de cabeça); alterações gastrointestinais: hemorragia gastrointestinal (perda de sangue pelo estômago ou intestino), diarreia, constipação (prisão de ventre); alterações gerais e condições do local da administração: febre, calafrios, dor no local da injeção.

Fonte: Bula dos medicamentos e Consulta aos produtos regularizados na ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>)

5.1 Preço proposto para ampliação de uso

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foi identificada a compra mais recente realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021, com um preço unitário de R\$16,50 para o paricalcitol. Um comparativo entre PF e PMVG incluindo ICMS de 18%, o preço unitário e a média ponderada do preço praticado em compras públicas, conforme o SIASG no BPS, está representado no Quadro 4.

Quadro 4: Comparativo entre o preço de fábrica e máximo de venda ao governo disponibilizados na lista de preços definida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e os preços praticados em compras públicas (outubro de 2021).

Apresentação	PF 18%*	PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**	Média ponderada do preço praticado em compras públicas***
Paricalcitol Solução injetável de 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL)	R\$ 164,62	R\$ 129,18	R\$ 16,50	R\$ 38,79

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 04/09/2021, às 09h:00min, em relação ao medicamento genérico. **Preço

unitário da compra mais recente do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde; ***Média ponderada das compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 04/10/2021.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é apresentar as novas evidências científicas existentes sobre eficácia e segurança do paricalcitol para o tratamento do HPTS à DRC estágio 5D em pacientes com falha terapêutica ao calcitriol para manutenção dos níveis de PTH < 300 pg/ml, ou como primeira linha nos pacientes com HPTS moderado (PTH > 500 pg/ml) na ausência de hiperfosfatemia e hipercalcemia.

Somente foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no Quadro 5.

Quadro 5: Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências.

População	Portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D
Intervenção	Paricalcitol
Comparador	Seguimento clínico com tratamento padrão (calcitriol)
Desfechos	Desfechos de eficácia e/ou efetividade: Primários: Nível sérico de PTH, Mortalidade por todas as causas e cardiovascular Secundários: Nível sérico de Cálcio, Nível sérico de fósforo, Eventos cardíacos; Calcificação vascular; Fraturas ósseas; Produto cálcio fósforo Desfechos de segurança: Eventos adversos totais e sérios, cardíacos, gastrointestinais Hipercalcemia, Hiperfosfatemia

Pergunta norteadora: O uso do medicamento paricalcitol é eficaz e seguro em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão (calcitriol) disponível no SUS?

6.1 Caracterização da revisão selecionada para síntese das evidências

A revisão sistemática selecionada para a síntese de evidências deste relatório foi elaborada por Geng et al., 2020³² e publicada em 2020 na *Plos One*, tendo como objetivo avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo e eventos adversos. Foram incluídos 15 estudos para metanálise sendo: 11 ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo oito comparando paricalcitol vs calcitriol³⁷⁻⁴⁴, 1 ECR comparando paricalcitol vs maxacalcitol⁴⁵, 1 ECR comparando paricalcitol

vs alfacalcitol⁴⁶ e 1 ECR comparando paricalcitol vs cinacalcete⁴⁷; 3 estudos quasi experimentais (NRSI) comparando paricalcitol vs calcitriol⁴⁸⁻⁵⁰ e; 1 NRSI comparando paricalcitol vs calcitriol/doxercalcifero⁵¹, totalizando 110.544 pacientes.

A descrição sumária da revisão encontra-se no Quadro 6.

Quadro 6: Características da Revisão Sistemática incluída no parecer.

Autor/Ano	Desenho do estudo/População	Estudos utilizados na análise	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Geng et al, 2020 ³²	RS, com 15 EC 11 ECR* e 04 NRSI Total de participantes: 110.544 pacientes com DRC 5D *Akizawa 2015 (paricalcitol vs Maxacalcitol) *Hansen 2011 (paricalcitol vs Alfacalcitol) *Ketteler 2012 (paricalcitol vs Cinacalcete)	ECR: Abdul Gafor 2009 Farhat K 2018 Jamaluddin 2014 Lund 2010 Ong 2013 Sprague 2001 Sprague 2003 Veceric 2016 NRSI: Cozzolino 2012 Shinaberger 2008 Teng 2003 Tentori 2006	Paricalcitol vs calcitriol	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas Eventos adversos	A sobrevida dos pacientes tratados com paricalcitol foi melhor do que os pacientes que receberam outros VDRA's, com RR de 0,86 (IC 95% 0,80-0,91; p <0,001). Níveis de PTH foram significativamente reduzidos no grupo de paricalcitol em comparação com o grupo que recebeu outro VDRA's (-0,53 (IC de 95% -0,89– -0,16; p = 0,004). Não foram observadas diferenças significativas na incidência de hipercalcemia, hiperfosfatemia ou eventos adversos.

6.2 Avaliação da qualidade da revisão sistemática e dos estudos incluídos

Segundo a ferramenta AMSTAR-2,²² a qualidade metodológica geral da revisão sistemática selecionada para o presente relatório foi classificada como moderada. Observou-se que a revisão sistemática não apresentou informação a respeito da existência de protocolo de registro do estudo e não mencionou se os estudos incluídos apresentaram fontes de financiamentos. A avaliação final, de acordo com o AMSTAR-2, está apresentada no Quadro 7 abaixo.

Quadro 7: Avaliação do risco de viés da revisão sistemática.

		AMSTAR-2																
Revisão Sistemática	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Item	Confiança na revisão
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
13	Geng et al, 2020																	Moderada

Legenda: Verde "Sim"; Vermelho "Não"; Amarelo "Sim Parcial".

Quanto à qualidade metodológica dos estudos incluídos na RS de Geng et al, 2020, boa parte dos ECR foi classificada como apresentando "algumas preocupações", segundo a ferramenta de risco de viés da Cochrane, a *Risk of*

Bias tool for Randomized Trials (RoB 2.0). Já os estudos observacionais, por meio da ferramenta *ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions)*, demonstraram sério risco de viés, em sua maioria. Mais detalhes das avaliações podem ser conferidos no Anexo 1 deste documento.

6.3 Síntese de resultados dos estudos

Efeitos desejáveis da tecnologia

1. Mortalidade por todas as causas (sobrevida)

Para o desfecho mortalidade por todas as causas, considerando apenas os estudos que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, se observou que a sobrevida geral dos pacientes com uso de paricalcitol foi melhor quando comparada ao grupo do calcitriol (RR 0,84; IC 95% 0,79-0,90; $p < 0,00001$), conforme metanálise elaborada Figura 1.

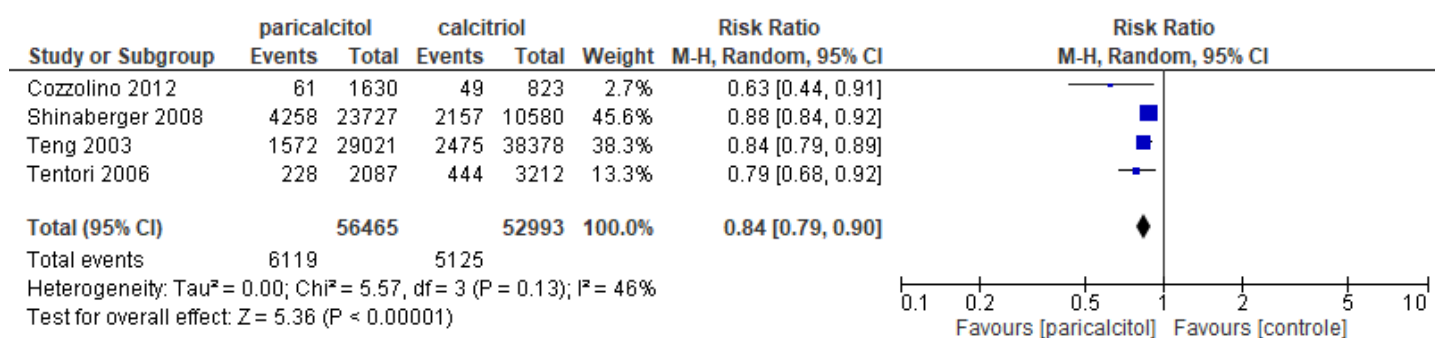


Figura 1: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho sobrevida geral.

Fonte: Geng et al, 2020 - Plos One.

2. Mortalidade Cardiovascular

Considerando o desfecho mortalidade cardiovascular, não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo o calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise.

3. Calcificação Vascular (CAC)

Considerando o desfecho calcificação vascular, não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo o calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise.

4. Fraturas ósseas

Considerando o desfecho fraturas ósseas, não foram encontrados estudos que avaliaram Paricalcitol vs VDRA, incluindo calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise.

5. Níveis séricos de PTH

Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de PTH entre os grupos (SDM 0.35; IC 95% -0.11-0.81), conforme metanálise elaborada e apresentada na Figura 2.

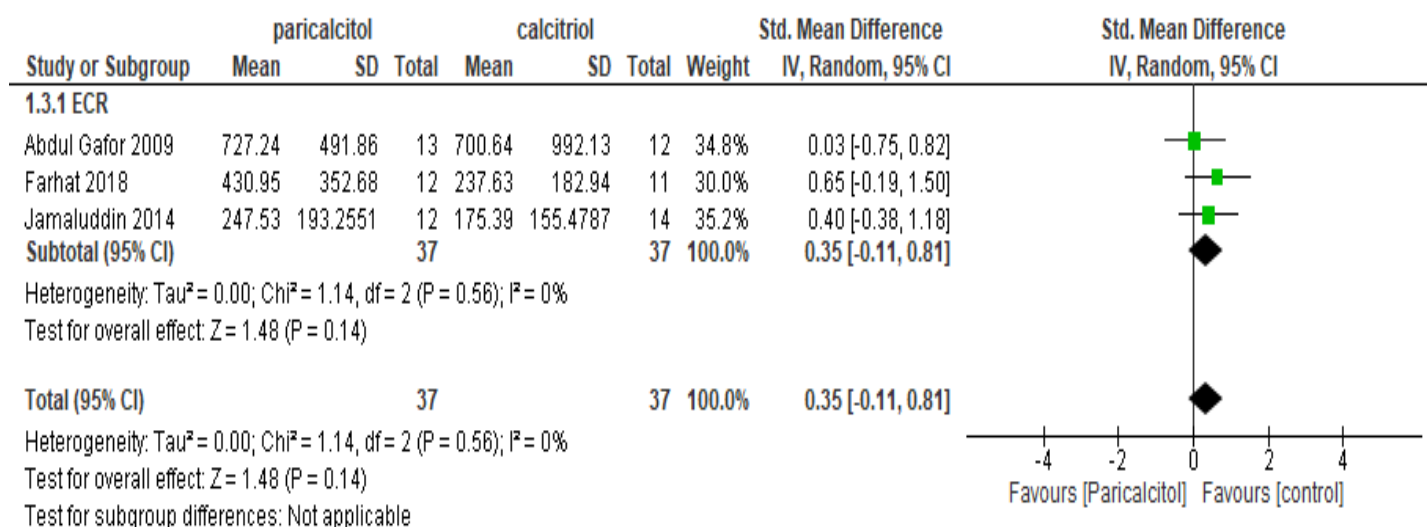


Figura 2: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de PTH (pg/mL) pós tratamento.

Fonte: Geng et al, 2020 - Plos One.

Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, quanto a proporção de pacientes que apresentaram redução > ou igual a 50% dos níveis séricos de PTH, não foi observada diferença significativa entre os grupos (RR 1,07; IC 95% 0.85-1.36), conforme metanálise elaborada e apresentada na Figura 3.

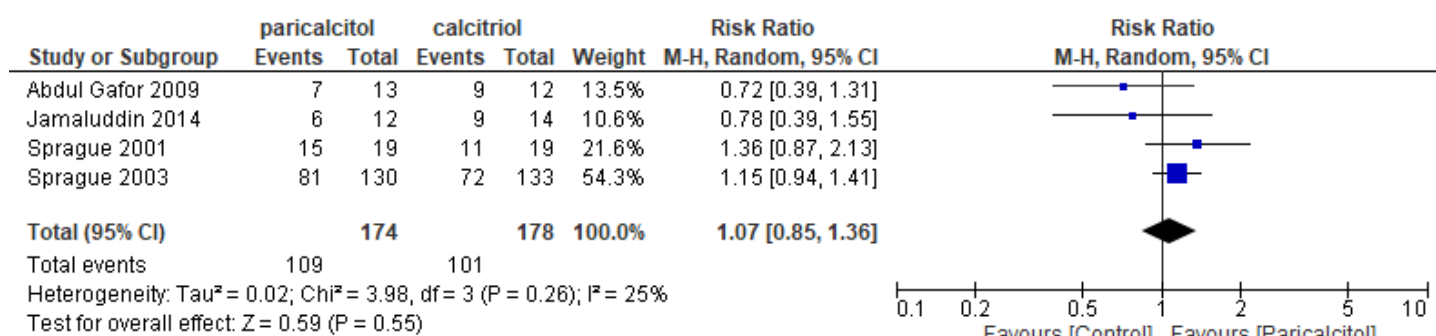


Figura 3: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de PTH quanto ao número de pacientes que apresentaram redução > ou igual a 50% dos valores.

6. Níveis séricos de Cálcio

Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de Cálcio entre os grupos (SDM 0,01; IC 95% -0,23-0,26), conforme metanálise elaborada e apresentada na Figura 4.

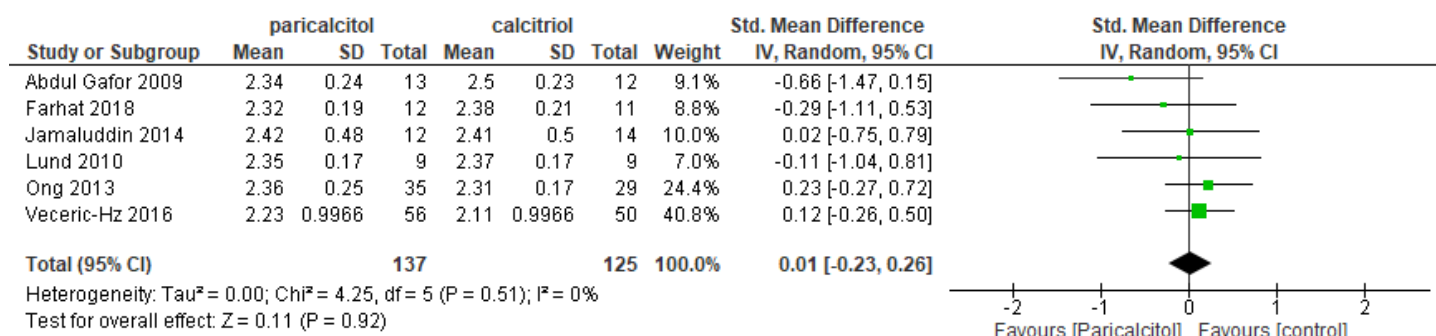


Figura 4: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de Cálcio.

7. Níveis séricos de Fósforo

Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de Fósforo entre os grupos (SDM -0,16; IC 95% -0,57-0,25), conforme metanálise elaborada e apresentada na Figura 5.

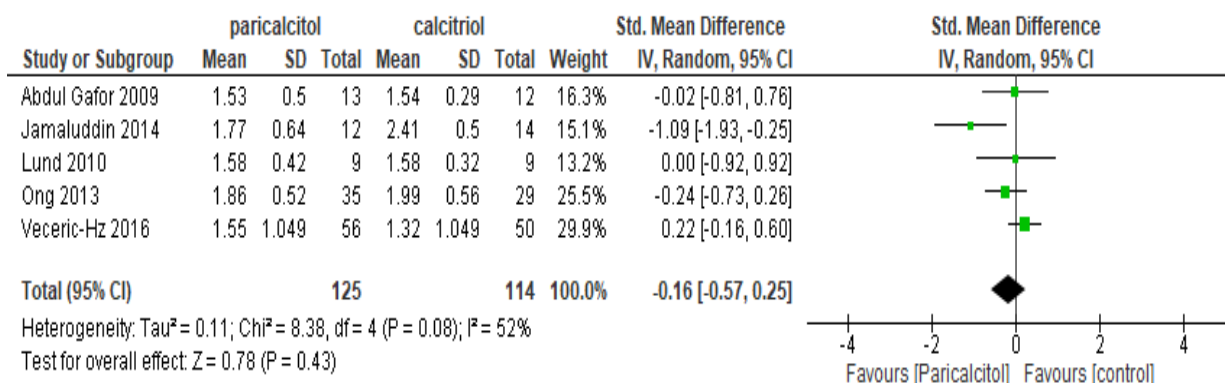


Figura 5: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de Fósforo (mmol/L).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

8. Eventos Adversos

Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para eventos adversos em geral (RR 1.16; IC 95% 0.98, 1.36);

eventos adversos sérios (RR 1.17; IC 95% 0.61, 2.24), hipercalcemia (RR 0.84; IC 95% 0.50, 1.39), hiperfosfatemia (RR 0.95; IC 95% 0.75, 1.20) e elevação do produto cálcio x fósforo (RR 1.32; IC 95% 0.59, 2.99), conforme metanálise elaborada e apresentada na Figura 6.

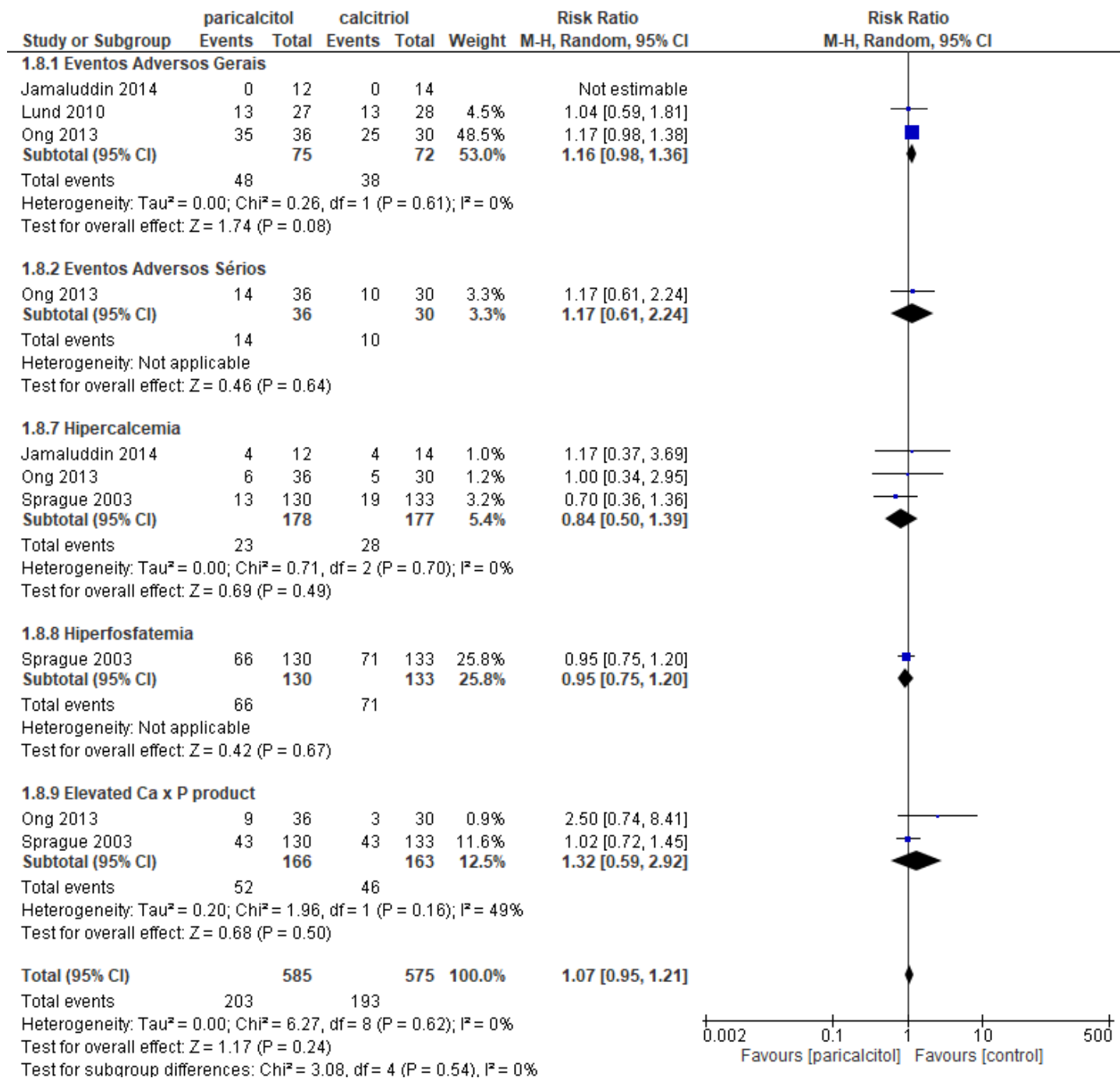


Figura 6: Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho Eventos Adversos.

6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de baixa qualidade da evidência os desfechos dos grupos paricalcitol vs calcitriol: níveis séricos de PTH e redução maior ou igual a 50%, níveis de cálcio e fósforo e eventos adversos gerais; e muito baixa qualidade da evidência: mortalidade por todas as causas.

A análise das evidências científicas a partir dos critérios do GRADE está apresentada na Figura 7.

Figura 7: Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Paricalcitol	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade por todas as causas												
4	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	6119/56465 (10.8%)	5125/52993 (9.7%)	RR 0.84 (0.79 para 0.90)	15 menos por 1.000 (de 20 menos para 10 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Níveis séricos de PTH												
3	ECR	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	37	37	-	SMD 0.35 mais (0.11 menos para 0.81 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Redução de PTH (> ou igual a 50%)												
4	ECR	grave ^b	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	109/174 (62.6%)	101/178 (56.7%)	RR 1.07 (0.85 para 1.36)	40 mais por 1.000 (de 85 menos para 204 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Níveis Séricos de Cálcio												
6	ECR	grave ^e	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	137	125	-	SMD 0.01 SD mais (0.23 menos para 0.26 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Níveis Séricos de Fósforo												
5	ECR	grave ^e	grave ^g	não grave	grave ^h	nenhum	125	114	-	SMD 0.16 SD menor (0.57 menor para 0.25 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos Adversos Gerais												
3	ECR	grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	48/75 (64.0%)	38/72 (52.8%)	RR 1.16 (0.98 para 1.36)	84 mais por 1.000 (de 11 menos para 190 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; ECR: ensaio clínico randomizado.

Explanations:

a. De acordo com a ferramenta ROBINS-I, todos os estudos apresentaram problemas relacionados ao viés de confundimento, viés na classificação das intervenções e por dados faltantes. Além disso, dois estudos apresentaram viés na seleção dos participantes.

- b. De acordo com a ferramenta RoB 2.0, os estudos apresentaram problemas no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e no relato dos desfechos.
- c. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, favorecendo o controle (calcitriol).
- d. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos); IC95% não é suficientemente estreito, incluindo a nulidade sendo impreciso em relação a risco ou benefício.
- e. De acordo com a ferramenta RoB 2.0, somente um estudo não apresentou problemas relacionados aos cinco domínios estudados. Os demais estudos apresentaram problemas no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e no relato dos desfechos.
- f. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, incluindo a nulidade sendo impreciso em relação a risco ou benefício.
- g. Alta heterogeneidade entre os estudos (I²=52%).
- h. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, no entanto, com tendência a favorecer a intervenção (paricalcitol).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade do uso de paricalcitol versus calcitriol oral para pacientes com HPTS à DRC em diálise. A análise foi realizada com base nos dados de RS recentes que mostram diminuição do RR de mortalidade em 14% com o uso de paricalcitol quando comparado ao calcitriol. Além disso, considerou-se um horizonte temporal de 1 ano, devido à elevada mortalidade anual de pacientes em diálise (Anexo 2).

Para as análises de custo foi construído um modelo de análise de decisão no software TreeAge Pro 2009, considerando apenas o nó óbito por todas as causas. O desfecho clínico avaliado foi morte evitada por ano. Na avaliação econômica verificou-se uma RCEI de R\$46.745,00 por morte evitada para o paricalcitol, variando de R\$ 36.742,00 a R\$ 57.542,00 por morte evitada. A análise completa pode ser verificada no Anexo 2 deste documento.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade incremental (morte evitada)	RCEI (R\$/morte evitada)
Calcitriol oral	R\$ 1255,68			
Paricalcitol	R\$ 2.376,00	R\$1.465,00	1	R\$ 46.745,00

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise do impacto orçamentário considerando três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF); o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS); e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

Considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual de 5%. Desses, em torno de 18% dos pacientes apresentam HPTS moderado (PTH acima de 600 pg/ml) (SBN, 2019), o que totaliza 26.060 pacientes com potencial indicação do uso do paricalcitol, desde que os níveis de cálcio e fósforo estivessem controlados.

Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistirem com os níveis de PTH acima de 300 pg/ml, na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, aumentando para 20% dos pacientes em diálise em uso do paricalcitol.

O impacto orçamentário com a ampliação do uso do paricalcitol acarretará em incremento de gastos em 1 ano de R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 (Tabela 1), considerando os cenários principal baseado nos dados do DAF e dos SABELIS e o epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 48.596.855,50 a R\$ 62.90.555,73 (Tabela 1) a depender do cenário considerado.

Tabela 1: Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do paricalcitol (Cenário DAF).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 73.574.279,71	12%	R\$ 77.702.845,36	R\$ 4.128.565,65
2022	25.539	R\$ 77.253.526,08	14%	R\$ 85.165.059,46	R\$ 7.911.533,38
2023	23.464	R\$ 81.116.202,38	16%	R\$ 93.178.647,48	R\$ 12.062.445,10
2024	21.118	R\$ 85.171.988,30	18%	R\$ 101.780.652,73	R\$ 16.608.663,43
2025	18.478	R\$ 89.430.563,52	20%	R\$ 111.009.911,04	R\$ 21.579.347,52
Total em 5 anos		R\$ 406.546.560,00	-	R\$ 468.837.115,73	R\$ 62.290.555,73

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1255,68; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00.

8 ACEITABILIDADE

A solicitação de ampliação do uso do paricalcitol partiu do MS e são possíveis benefícios da incorporação da ampliação:

- Comodidade posológica para os pacientes com DRC estágio 5D, pois poderá ser administrado durante as sessões de hemodiálise, favorecendo a adesão à terapia;

- Garantia da administração da dose correta dos medicamentos, com a administração sob tratamento diretamente observado, contribuindo para a efetividade do tratamento;
- Otimização das atividades de assistência farmacêutica e dos demais serviços de saúde, em todos os níveis federativos;
- Alinhamento do Brasil com as recomendações do KDIGO 2017, Sociedades Canadense, Britânica e Japonesa de Nefrologia;
- Possibilidade de diminuir a mortalidade no Brasil dos pacientes com DRC em diálise;
- Pela perspectiva do paciente, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para HPTS à DRC já é ofertado pelo SUS, as questões de implementação já estão consolidadas. A principal diferença entre a intervenção avaliada e a tecnologia já disponível no SUS é a sua ampliação de uso, passando a ser primeira linha para pacientes em diálise com PTH acima de 500 pg/ml e níveis de cálcio e fósforo controlados e passando a ser indicado para pacientes com DRC estágio 5D com PTH acima de 300 pg/ml sem resposta ao uso de calcitriol na dose acima de 1 µcg ao dia. Além disso, a relevância dessa ampliação de uso é reforçada pela descontinuidade do calcitriol intravenoso ocorrida a partir de 2021, devido ao cancelamento de seu registro sanitário no Brasil.⁵²

Outro ponto importante a se ressaltar é que os medicamentos paricalcitol via oral e etelcalcetide não têm registro sanitário no Brasil.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.

Utilizou-se o termo *“Hyperparathyroidism, Secondary”* no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Secondary hyperparathyroidism) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*. Entre os dias 24 e 26 de novembro de 2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados, bem como o medicamento paricalcitol, objeto de análise deste relatório. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Detectou-se **uma** tecnologia potencial para o tratamento da população em questão (Quadro 8).

Quadro 8: Medicamentos para o tratamento de pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
Etelcalcetide (velcalcetide)	Agonista do receptor de detecção de cálcio extracelular; Inibidor da proteína quinase C epsilon	Intravenosa	Fase 3	Anvisa: Sem registro EMA: Registrado (2016) FDA: Registrado (2017)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 26/11/2021. **Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*.

O etelcalcetide (velcalcetide) é uma proteína quinase de peptídeo seletivo com isoenzima intravenosa de longa ação e agonista do receptor sensível ao cálcio. Na EMA, Japão e FDA, está indicado para o tratamento de pacientes adultos, portadores de hiperparatireoidismo secundário com doença renal crônica em terapia de hemodiálise.⁵³⁻⁵⁵ Até a última atualização desta seção, não havia sido registrado na Anvisa.⁵⁶ Também foram detectadas as tecnologias “upaicalcete” e “evocalcete” que receberam registros recentemente em alguns países da Ásia, como Japão, China e Taiwan. Contudo, não foram encontrados registros de estudos dessas tecnologias nos outros continentes.^{53,57}

11 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca por avaliações do paricalcitol por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e não foram localizados quaisquer documentos que fizessem referência à tecnologia.

Entretanto, verificou-se que o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) avaliou, em 2006 e 2008, a utilização de paricalcitol. Em seus pareceres, a agência recomendou que paricalcitol 5mcg / ml e 10mcg / 2ml para Injeção (Zemplar®) não fosse utilizado para a prevenção e tratamento de HPTS à DRC em pacientes em diálise, no âmbito do sistema de saúde

escocês. Os benefícios e efeitos adversos do paricalcitol foram considerados semelhantes a outro análogo da vitamina D e aspectos econômicos não foram demonstrados, já que o fabricante não apresentou uma análise econômica suficientemente robusta.^{58,59} O SMC também não recomendou o uso de cápsulas de paricalcitol 1, 2 e 4 microgramas (Zemplar®) para a prevenção e tratamento do HPTS à DRC estágios 3 a 5D. Os efeitos adversos das cápsulas de paricalcitol em comparação com outras vitaminas D análogos não foram avaliados diretamente.⁶⁰

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paricalcitol, um análogo seletivo da vitamina D, foi incorporado pelo SUS em 2015, sendo contemplado como segunda linha de tratamento para pacientes com HPTS à DRC, em diálise. Portanto, segundo o PCDT vigente, o paricalcitol é alternativa de tratamento de HPTS para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL que apresentarem hipercalcemia ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento, apesar da dieta e diálise adequadas e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta após 3 meses de tratamento com calcitriol.

Entretanto, diretrizes nacionais e internacionais (KDIGO, Canadense e Japonesa) discordam das atuais indicações restritas do uso de paricalcitol. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e as diretrizes internacionais, a escolha do paricalcitol dependerá dos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Nos pacientes em que o PTH intacto encontra-se acima de 300 pg/ml apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes, deve-se iniciar o tratamento do HPTS. Devidos às evidências recentes, que mostram maior sobrevida dos pacientes com DRC 5D com o uso de paricalcitol, a SBN e as diretrizes internacionais recomendam o uso de paricalcitol como droga de escolha. Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia contraindicam o uso de calcitriol e paricalcitol. De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society e Renal Association*, as três classes de drogas: calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo.

A partir da busca das evidências conduzida, uma revisão sistemática, realizada por Geng et al e publicada em 2020, foi incluída para a síntese de evidências, por ser considerada a de melhor qualidade metodológica e a mais completa por atender à PICO definida. A RS selecionada inclui 11 ECR e três estudos quasi experimentais (NRSI), os quais compararam paricalcitol vs calcitriol, totalizando 110.544 pacientes com DRC estágio 5D e sua qualidade metodológica foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios do AMSTAR-2. Quanto aos desfechos clínicos, a mortalidade por todas as causas dos pacientes tratados com paricalcitol foram melhores do que os resultados de pacientes que receberam análogos não seletivos de vitamina D, com RR de 0,84 (IC 95% 0,79-0,90; p <0,001). Não foram observadas diferenças significativas na

incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia e níveis de PTH. Além disso, a maioria dos desfechos apresentou qualidade da evidência baixa, com exceção da mortalidade que foi moderada.

Quanto à avaliação econômica, a análise mostrou que o uso de paricalcitol resulta em um custo incremental de R\$ 972,00 ao ano. A relação de custo efetividade foi de R\$ 1.932,00 para o calcitriol e R\$ 3.655,00 para o paricalcitol. A RCEI foi de R\$ 46.745,00 por morte evitada para o paricalcitol. As análises de sensibilidade mostraram o custo de efetividade incremental variando de R\$ 36.742,00 a R\$ 57.542,00 por morte evitada. Além disso, estima-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol no SUS estará entre R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABEIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 48.596.855,50 a R\$ 62.90.555,73 a depender do cenário considerado

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 14/09/2021 a 20/09/2021. Três pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

O paciente inicia sua fala declarando não possuir vínculo com a indústria. Relata que é paciente renal crônico há cerca de quinze anos, tendo descoberto sua condição de saúde no mês de junho de 2006. Imediatamente após o diagnóstico, começa a ser submetido a sessões de hemodiálise – que realizou durante um ano e meio até ter o seu primeiro transplante renal – e aos primeiros tratamentos para PTH e controle dos níveis de fósforo no sangue. Começou fazendo uso do calcitriol e sevelâmer e realiza um primeiro transplante que se mantém exitoso durante aproximadamente nove anos.

Em janeiro de 2016, contudo, o paciente precisou voltar a fazer o tratamento com hemodiálise. Naquele momento, ele recomeça o tratamento com uma recomendação da equipe médica para verificar a questão do PTH (cujos valores, segundo ele, chegavam em torno de 1500 pg/mL). Começa a usar calcitriol, que acaba não sendo eficaz. Isso faz com que ele passe a utilizar calcitriol injetável, o qual também não apresenta bons resultados. Diante disso, a médica que lhe atendia recomenda que se comece a utilizar o cinacalcete. Caso ele também não apresentasse um bom desempenho, seria necessário fazer uma cirurgia. Ele passa, então, a fazer uso do cinacalcete com um comprimido, quantidade que foi aumentando gradativamente até chegar a três comprimidos. A partir daí, os valores de PTH começam a diminuir. No entanto, o paciente teve ciclos em que o uso foi suspenso e em outros momentos retomado, isto é, quando o aumento desses níveis demonstrava tal necessidade.

Como efeitos adversos, ressalta que sentia um pouco de enjoo. Afora isso, lembra que os níveis de fósforo e cálcio na corrente sanguínea eram monitorados regularmente. Relata também que o acompanhamento do fósforo, no caso de pacientes renais crônicos, é interessante, pois quando esses níveis diminuem, o paciente – que geralmente está sob uma dieta bastante rígida – pode consumir mais alimentos de origem animal. Isso, de certa forma, dá prazer ao paciente, repercutindo positivamente na sua qualidade de vida. O paciente se manteve em hemodiálise até agosto de 2018, quando passou por um novo transplante renal. Atualmente, segue acompanhado no que diz respeito ao PTH. Inclusive, uma das aferições realizadas logo após o segundo transplante indicou que o PTH estava em torno de 90 pg/mL e, desde então, não tem utilizado nenhum medicamento para o controle de PTH.

O Plenário encaminhou o tema com parecer favorável para consulta pública. O vídeo da reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=B7G2I4sg0Lk>.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 09 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de PTH acima de 300 pg/ml e com normo ou hipocalcemia. Os membros da Conitec consideraram que o paricalcitol possui eficácia superior e segurança semelhante ao comparador calcitriol, diminuindo a mortalidade geral dos pacientes em diálise.

15 REFERÊNCIAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.
4. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>
5. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281. PMID: 21030968.
6. Nigwekar SU, 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* Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281
7. Maeda A. et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). *Proc Natl Acad Sci U S A. United States, v.110, p.5864-9, 2013.*
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2019 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
10. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. In: (Ed.). *Am J Kidney Dis. United States, v.42, p.S1-201, 2003.*
11. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl. United States, 2009; 76(113).*
12. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).
13. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013;17(14):88. doi: 10.1186/1471-2369-14-88
14. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, Budoff MJ, Nissenson AR, Sprague SM, et al. Association of relatively low serum parathyroid hormone with malnutrition-inflammation complex and survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010;20:243–254. doi: 10.1053/j.jrn.2009.10.006.
15. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1–23
16. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(3):247–288 doi: 10.1111/1744-9987.12058
17. Fernandes E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? *Nefrologia* 2013;33(1):1-6.
18. Hernandez FR, Goldenstein P, Custódio MR. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Treatment of Hyperparathyroidism (SHPT). *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2021;43(4 Suppl. 1): 645-649 DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S107>

19. Sampaio EA, Moyses RMA. II Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. Paratireoidectomia na DRC. *J Bras Nefrol* 2011;33(Suppl):31-4.
20. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DMF, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio EA et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. *J Bras Nefro* 2011;33(4):457-462.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 21:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
23. Palmer SC, McGregor Do, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD005633.
24. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483-90. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x. PMID: 12631365.
25. Palmer SC, McGregor Do, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD008175.
26. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(3):391.
27. Han T, Rong G, Quan D, Shu Y, Liang Z, She N, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:320560.
28. Cai P, Tang X, Qin W, Ji L, Li Z. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Urology and Nephrology* 2016;48(4):571-84.
29. Zhang T, Ju H, Chen H, Wen W. Comparison of Paricalcitol and Calcitriol in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2019;23(1):73-9.
30. Xu W, Gong L, Lu J, Tang W. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020;20(4):3237-43.
31. Xie Y, Su P, Sun Y, Zhang H, Zhao R, Li L, et al. 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* 2017;18(1):272.
32. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020;15(5):e0233705.
33. Liu Y, Liu L-Y, Jia Y, Wu M-Y, Sun Y-Y, Ma F-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:999-1009.
34. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol* 2013;14:199. doi: 10.1186/1471-2369-14-19
35. Li X-H, Feng L, Yang Z-H, Liao Y-H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2015;20(10):706-714. doi: 10.1111/nep.12505
36. Hu X, Shang J, Yuan W, Zhang S, Jiang Y, Zhao B, et al. Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease A meta-analysis. *Herz* 2018;43(6):518-528. doi: 10.1007/s00059-017-4605-y. Epub 2017 Aug 23.
37. Abdul GAH, Saidin R, Loo CY, Mohd R, Zainudin S, Shah SA, et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(5): 488–492.
38. Farhat K, Stavenuiter AWD, Vervloet MG, Ter Wee M, Beelen RHJ, van Ittersum FJ. Effects of Oral Paricalcitol and Calcitriol Treatment on Peritoneal Membrane Characteristics of Peritoneal Dialysis Patients—A Pilot Study. *Perit Dial Int* 2018;38(3): 220–228.
39. Jamaluddin EJ, Gafor AH, Yean LC, Cader R, Mohd R, Kong NC, et al. Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3): 507–514.

40. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31(2):165–170.
41. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, Manocha AB, Ghazali A, Omar M, et al. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2013;18(3):194–200.
42. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Batlle D. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5): S51–56.
43. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483–1490.
44. Veceric-Haler Z, Romozi K, Antonic M, Benedik M, Ponikvar JB, Ponikvar R, et al. Comparison of the Pharmacological Effects of Paricalcitol Versus Calcitriol on Secondary Hyperparathyroidism in the Dialysis Population. *Ther Apher Dial* 2016; 20(3): 261–266.
45. Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, Kinugasa E, Tominaga Y, Fukagawa M, et al. Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2015;19(3): 225–234.
46. Hansen D, Rasmussen K, Danielsen H, Meyer-Hofmann H, Bacevicius E, Lauridsen TG, et al. No difference between alfacalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int* 2011;80(8):841–850.
47. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3270–3278.
48. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, Messa P, Gesualdo L, Marangella M, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH \leq 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(9):3588–3594.
49. Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy C.P, McAllister CJ, van Wyck D, Greenland S, et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1769–1776.
50. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus J.M, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349(5):446–456.
51. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al., Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70(10): 1858–1865
52. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 276-Medicamento.Exclusão do medicamento calcitriol 1,0 mcg/mL injetável. Brasília. 2020.
53. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: cortellis.com/intelligence/home.do.
54. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
55. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
56. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
57. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
58. Scottish Medicines Consortium. Paricalcitol, 5 micrograms/ml and 10 micrograms/ml solution for injection (Zemlar®) No. (288/06), 06 June 2008.
59. Scottish Medicines Consortium. Paricalcitol 5mcg/ml and 10mcg/2ml solution for Injection (Zemlar®) No: (288/06), 7 July 2006.
60. Scottish Medicines Consortium. paricalcitol, capsules 1,2 and 4 micrograms (Zemlar®) No. (478/08), 06 June 2008.

ANEXO 1- SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D

1.APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do paricalcitol, para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2.CONFLITOS DE INTERESSE

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

3.RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso do medicamento paricalcitol é eficaz e seguro em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

População-alvo: pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D

Tecnologia: Paricalcitol

Comparador: Seguimento clínico com tratamento padrão (calcitriol)

Processo de busca e análise de evidências científicas: O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), PubMed Central (PMC), NICE, Embase, Epistemonikos, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) até dia 28/07/2021. A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 2.435 referências. Destas, 317 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 2.118 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 73 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 13 revisões sistemáticas foram selecionadas. Destes estudos, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, a qual foi avaliada a qualidade metodológica. Para identificação das evidências sobre a temática estudada, optou-se por selecionar a revisão sistemática que incluísse todos os estudos que atenderam a PICO e de melhor qualidade metodológica. A seleção realizada para atualização da revisão Geng et al, 2020 não resultou em novos estudos para inclusão.

Síntese das evidências: Para o desfecho mortalidade por todas as causas, observou-se que a sobrevida dos pacientes tratados com paricalcitol foi melhor quando comparada ao calcitriol (RR 0,84; IC 95% 0,79-0,90; p <0,00001). Não foi possível avaliar o desfecho mortalidade cardiovascular pois não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo o calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise. Não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo o calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise que avaliaram o desfecho da calcificação vascular. Considerando o desfecho das fraturas ósseas, não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise. Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de PTH entre os grupos (SDM 0.35; IC 95% -0.11-0.81). Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, quanto a proporção de pacientes que apresentaram redução > ou igual a 50% dos níveis séricos de PTH, não foi observada diferença significativa entre os grupos (SDM 0.10; IC 95% -0.84-1.05). Para o desfecho níveis séricos de Cálcio, considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de Cálcio entre os grupos (SDM 0.01; IC 95% -0.23-0.26). Para o desfecho níveis séricos de fósforo, considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de Fósforo entre os grupos (SDM 0.10; IC 95% -0.84-1.05). De acordo com Geng et al 2020, não houve diferença significativa considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, para eventos adversos em geral (RR 1.16; IC 95% 0.98, 1.36); eventos adversos sérios (RR 1.17; IC 95% 0.61, 2.24), hipercalcemia (RR 0.84; IC 95% 0.50, 1.39), hiperfosfatemia (RR 0.95; IC 95% 0.75, 1.20) e elevação do produto cálcio x fósforo (RR 1.32; IC 95% 0.59, 2.99). A qualidade metodológica geral da revisão sistemática selecionada para atualização foi classificada como moderada. Segundo o GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho de mortalidade por todas as causas foi moderada; muito baixa para níveis séricos de fósforo e baixa para os demais desfechos avaliados.

Qualidade da evidência (GRADE):

Mortalidade por todas as causas	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Níveis séricos de PTH	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Níveis séricos de Cálcio	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Níveis séricos de Fósforo	() Alta	() Moderada	() Baixa	(x) Muito baixa
Eventos adverso	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa

4.CONTEXTO

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença crônica renal é caracterizado por elevados níveis séricos do paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides, doença óssea de alto remanejamento e doença cardiovascular¹⁻⁷. O nível de PTH considerado adequado para pacientes com DRC estágio 5 está situado entre 150 e 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem⁸⁻¹⁴. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020, estima-se que 144.779 pacientes se encontram em tratamento dialítico no Brasil. Destes, aproximadamente 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019, enquanto em 2014 eram em torno de 26%, sugerindo que houve certo impacto na redução dos níveis de PTH com a incorporação do paricalcitol e implementação do PCDT em 2017^{8,9}. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete)¹²⁻¹⁸. Dentre os medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral, tendo sido descontinuados a apresentação intravenosa, em 2020 e o alfacalcidol oral, em 2017. Em relação ao paricalcitol, a incorporação no SUS está voltada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/ml e, para o cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/ml.

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento paricalcitol, em comparação com o tratamento padrão (calcitriol), para o tratamento do HPTS à DRC estágio 5D, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O medicamento foi discutido pelo painel como alternativa potencialmente melhor que o calcitriol em relação aos alvos terapêuticos (níveis de PTH), eventos adversos (hiperfosfatemia e hipercalcemia) e mortalidade em pacientes portadores de DRC 5D. Portanto, a condução de uma busca da evidência (realização de PTC) sobre sua indicação é necessária para avaliação da ampliação do uso desta tecnologia.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: O uso do medicamento paricalcitol é eficaz e seguro em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão (calcitriol) disponível no SUS?

Quadro 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Portadores de hiperparatireoidismo secundário à DRC estágio 5D
Intervenção	Paricalcitol
Comparador	Seguimento clínico com tratamento padrão (calcitriol)
Desfechos	Desfechos de eficácia e/ou efetividade: Primários: Nível sérico de PTH, Mortalidade por todas as causas e cardiovascular Secundários: Nível sérico de Cálcio, Nível sérico de fósforo, Eventos cardíacos; Calcificação vascular; Fraturas ósseas; Produto cálcio fósforo Desfechos de segurança: Eventos adversos totais e sérios, cardíacos, gastrointestinais Hipercalcemia Hiperfosfatemia

5.4.1 População

A população alvo foi constituída por pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em diálise.

5.4.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é o tratamento com paricalcitol.

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 do HPTS associado à DRC ¹⁴.

5.4.3 Comparador

Para comparador foi considerado o calcitriol.

Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do VDR (calcitriol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cinacalcete), sendo as três disponibilizadas pelo SUS ¹⁸.

Paricalcitol é alternativa de tratamento de HPTS para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL que apresentarem hipercalcemia ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em, pelo menos, duas tentativas de tratamento apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo; ou para pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta a 3 meses de tratamento com calcitriol. Já o cinacalcete, um calcimimético, é elegível para o tratamento do HPTS, segundo o PCDT vigente em pacientes com DRC 5D com níveis séricos de PTH acima de 800 pg/mL e com níveis de cálcio sérico acima de 8,4 mg/dL,

ou naqueles com PTH entre 600 e 800 pg/mL associado a fósforo sérico persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em, pelo menos, três medidas consecutivas mensais e com nível sérico de cálcio acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método); ou a cálcio sérico persistentemente elevado apesar do uso apropriado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L ou na ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em, pelo menos, duas ou três medidas consecutivas mensais.

Segundo a SBN, a escolha do paricalcitol dependerá dos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Nos pacientes em que o PTH intacto não é corrigido ou que apresente aumento progressivo apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes, pode-se iniciar o uso de calcitriol e análogos de vitamina D. Caso o paciente apresente PTH igual ou superior a 300 pg/ml, a SBN preconiza o uso de paricalcitol. Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia contraindicam o uso de calcitriol e paricalcitol e o cinacalcete será a droga de escolha. Para pacientes após um ano de transplante renal com PTH acima de 120 pg/ml e hipercalcemia, o uso de cinacalcete também está recomendado. Se o paciente apresentar hipocalcemia, é necessário a normalização dos níveis do cálcio para que possa ser utilizado o cinacalcete.¹⁸⁻²⁰

De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society e Renal Association*, as três classes de drogas, calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo.^{12,15-20}

Também se acredita que quando o PTH se encontra acima de 500 pg/mL, a chance de resposta ao tratamento é reduzida, devendo ser introduzido medicamento injetável. Como a apresentação intravenosa do calcitriol (calcigex) foi descontinuada no presente ano, deve ser revisada a indicação de novo pontos de corte tanto do paricalcitol como do cinacalcete para pacientes com DRC estágio 5, considerando-se também os níveis de cálcio e fósforo.^{4,12}

5.4.4 Desfechos

A justificativa para a escolha dos desfechos se deu pelo fato do paricalcitol estar incluído no rol de medicamentos do SUS e consiste em segunda escolha do tratamento do HPTS no PDCT do DMO-DRC publicado em 2017.

Foram considerados os seguintes desfechos:

Desfechos de eficácia e/ou efetividade:

-Primários: Nível sérico de PTH, Mortalidade por todas as causas e cardiovascular

-Secundários: Nível sérico de Cálcio, Nível sérico de fósforo, Eventos cardíacos; Calcificação vascular; Fraturas ósseas;
Produto cálcio fósforo

Desfechos de segurança:

Eventos adversos totais e sérios, cardíacos, gastrointestinais; Hipercalcemia; Hiperfosfatemia

5.4.5 Tipos de estudo

Os tipos de estudos priorizados foram: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, avaliando o uso de paricalcitol.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, com a participação de um especialista clínico, foi conduzida uma busca nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PUBMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde até dia 28 de julho de 2021. Também foram conduzidas buscas em websites de agências de avaliação de tecnologias em saúde, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Descritores, palavras-chave e termos Decs e MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas nos Quadros 2 e 3. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais, e a busca foi restrita a seres humanos. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores, acompanhada de um especialista, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso.

Quadro 2. Estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((("paricalcitol"[Supplementary Concept] OR "paricalcitol"[All Fields] OR "19 nor 1alpha 25 dihydroxyvitamin d2"[All Fields] OR "19 nor 1"[All Fields] OR ("paricalcitol"[Supplementary Concept] OR "paricalcitol"[All Fields] OR "zemplar"[All Fields]) OR "paricalcitol-d6"[All Fields]) AND ("hyperparathyroidism secondary"[All Fields] OR "Secondary Hyperparathyroidism"[All Fields] OR ("hyperparathyroidism, secondary"[MeSH Terms] OR ("hyperparathyroidism"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]) OR "Secondary Hyperparathyroidism"[All Fields] OR ("hyperparathyroidisms"[All Fields] AND "secondary"[All Fields]))) OR "Secondary Hyperparathyroidisms"[All Fields])	321
PMC	("paricalcitol"[Supplementary Concept] OR "paricalcitol"[All Fields]) OR "19-nor-1alpha, 25-dihydroxyvitamin D2"[All Fields] OR ("paricalcitol"[Supplementary Concept] OR "paricalcitol"[All Fields] OR "zemplar"[All Fields]) AND "Hyperparathyroidism, Secondary"[All Fields] OR "Secondary Hyperparathyroidism"[All Fields] OR "Secondary Hyperparathyroidisms"[All Fields]	796
EMBASE	(paricalcitol OR '19-nor-1alpha, 25-dihydroxyvitamin d2' OR '19-nor-1,25-oh2d2' OR zemplar OR 'paricalcitol-d6') AND ('hyperparathyroidism, secondary' OR 'secondary	

	hyperparathyroidism' OR 'hyperparathyroidisms, secondary' OR 'secondary hyperparathyroidisms')	809
The Cochrane Library	#1 paricalcitol OR 19 nor 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D2 OR 19 nor 1,25 OH2D2 OR Zemplar OR paricalcitol d6 #2 hyperparathyroidism, secondary OR Secondary Hyperparathyroidism OR Hyperparathyroidisms, Secondary OR Secondary Hyperparathyroidisms #1 AND #2	150
Biblioteca Virtual em Saúde	(paricalcitol OR "19 nor 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D2" OR "19 nor 1,25 OH2D2" OR zemplar OR "paricalcitol d6") AND ("hyperparathyroidism, secondary" OR "secondary hyperparathyroidism" OR "hyperparathyroidisms, secondary" OR "secondary hyperparathyroidisms")	230
Epistemonikos	(Paricalcitol OR "19 nor 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D2" OR "19 nor 1,25 OH2D2" OR Zemplar OR "paricalcitol d6") AND ("Hyperparathyroidism, Secondary" OR "Secondary Hyperparathyroidism" OR "Hyperparathyroidisms, Secondary" OR "Secondary Hyperparathyroidisms")	43
NICE	paricalcitol	82
TOTAL		2.431

A partir da seleção dos estudos, optou-se pela utilização de uma revisão sistemática com metanálise, que atendesse a PICO e apresentasse adequada qualidade metodológica. Assim, procedeu-se a atualização da busca da revisão sistemática Geng et al, 2020 nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed) e Embase (Elsevier) no período de 22 de abril de 2019 a 28 de julho de 2021. Foram excluídas 3 duplicadas.

Quadro 3. Estratégias de busca para atualização da revisão sistemática Geng *et al*, 2020.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((Dialysis[MeSH Terms] OR ultrafiltration[MeSH Terms] OR hemodialysis[MeSH Terms] OR haemodialysis[MeSH Terms] OR hemodiafiltration[MeSH Terms] OR haemodiafiltration[MeSH Terms] OR hemofiltration[MeSH Terms] OR haemofiltration[MeSH Terms] AND (paricalcitol [Supplementary Concept] OR vitamin D[MeSH Terms]) AND (kidney failure[MeSH Terms] OR renal insufficiency[MeSH Terms] OR chronic kidney disease[MeSH Terms])) Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, from 2019 - 2021	6
EMBASE	(dialysis OR ultrafiltration OR hemodialysis OR haemodialysis OR hemodiafiltration OR hemofiltration) AND (paricalcitol OR 'vitamin d') AND ('kidney failure' OR 'chronic kidney failure') AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study topic'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	201

The Cochrane Library	dialysis or ultrafiltration or hemodialysis or haemodialysis or hemodiafiltration or hemofiltration in Title Abstract Keyword AND paricalcitol or vitamin d in Title Abstract Keyword AND kidney failure or chronic kidney failure in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) Custom year range 2019 to 2021	20
TOTAL		227

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

1) critérios de inclusão: revisões sistemáticas com meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos quasi-experimentais ou estudos observacionais; incluindo pacientes adultos com HPTS à DRC (em qualquer estágio da doença) em uso de paricalcitol, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com calcitriol; ou estudos em comparação direta ou indireta com calcitriol; Estudos que avaliaram os desfechos de eficácia e/ou efetividade como: mortalidade por todas as causas e cardiovascular (desfechos duros), nível sérico de PTH, nível sérico de Cálcio, nível sérico de Fósforo, calcificação vascular, fraturas ósseas, produto Cálcio x Fósforo; Estudos que avaliaram os desfechos de segurança como os eventos adversos (eventos adversos totais, eventos adversos sérios, eventos cardíacos, eventos gastrointestinais, hipercalcemia e hipofosfatemia).

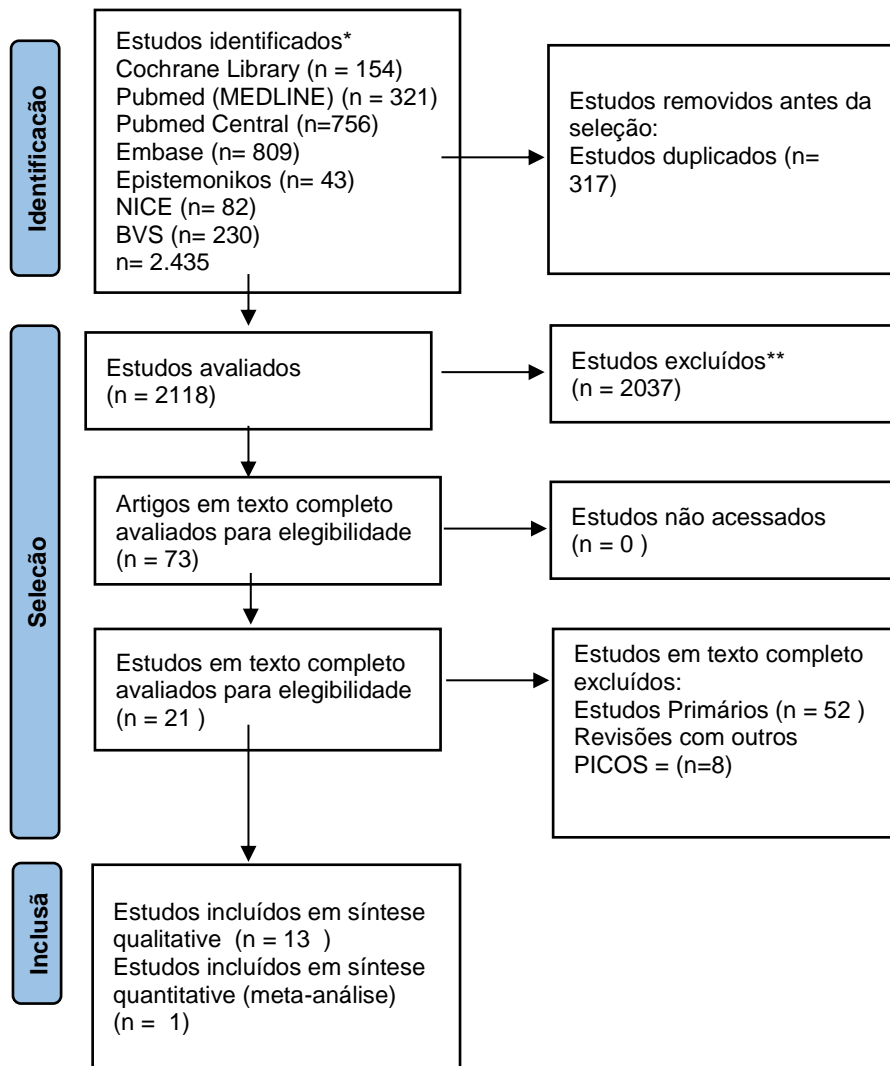
2) critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos em subpopulações específicas (exemplo: pacientes asiáticos).

Foi realizada a seleção dos estudos, por meio de dois revisores, utilizando o software Rayyan, em duas etapas. A seleção dos estudos contou com um terceiro revisor para casos que não houvesse consenso. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos textos completos para confirmação da elegibilidade.

A busca das evidências disponíveis na literatura, resultou em 2.435 referências, destas, 317 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 2.118 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 73 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 13 revisões sistemáticas foram selecionadas. Destes estudos, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, a qual foi avaliada a qualidade metodológica.

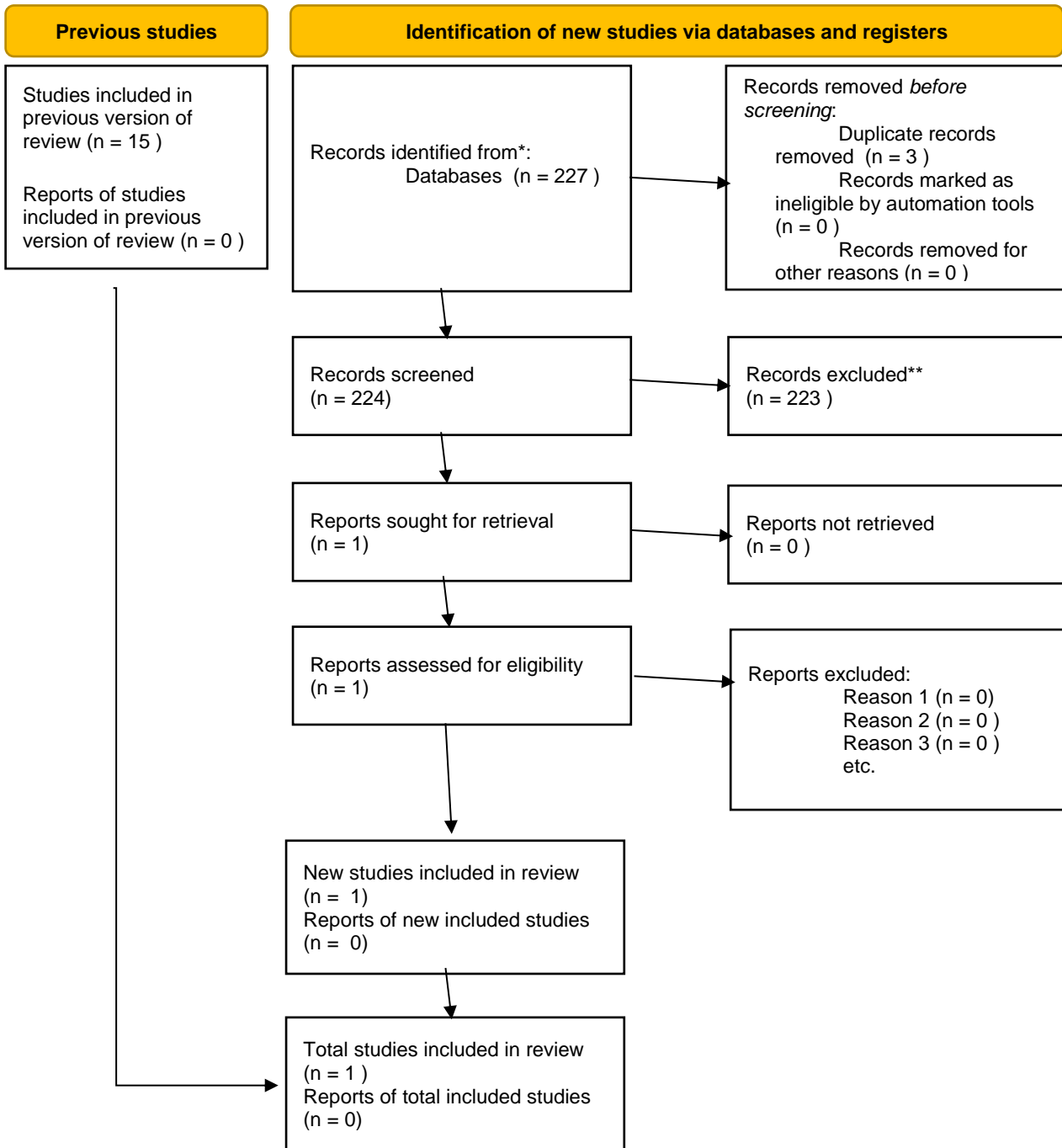
Para identificação das evidências sobre a temática estudada, optou-se por selecionar a revisão sistemática que incluísse todos os estudos que atenderam a PICO e de melhor qualidade metodológica. A seleção realizada para atualização da revisão Geng et al, 2020 não resultou em novos estudos para inclusão.

Os resultados da busca de evidência realizada são apresentados na Figura 1 a seguir.



(Adaptado de Page MJ *et al.*, 2021)

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.



(Adaptado de Page MJ *et al.*, 2021)

Figura 2: Fluxograma para atualização de revisão sistemática.

6.3 Caracterização e limitações dos estudos incluídos

Abaixo, no Quadro 4, são apresentadas e caracterizadas as revisões sistemáticas selecionadas para revisão da literatura. No Quadro 5 estão os estudos que foram excluídos após leitura na íntegra.

Quadro 4. Características das revisões sistemáticas selecionadas.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Palmer et al, 2009²⁵	60 ECR 2.773 pacientes em diálise (estágio 5 D) Com paricalcitol 02 ECR 539 pacientes	Paricalcitol vs - Análogos de vitamina D - placebo	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas	Os novos compostos de vitamina D, incluindo o paricalcitol, podem ser considerados superiores ao placebo na redução dos níveis de PTH (> 30%), porém sem efeito na mortalidade, nos níveis de cálcio e no produto cálcio x fósforo Não podem ser considerados superiores ao tratamento com calcitriol, pois não há informações suficientes para determinar o efeito menos calcêmico ou não calcêmico em relação ao calcitriol ou alfacalcidol
Zheng et al, 2013³⁴	20 estudos observacionais, sendo 11 estudos de coortes prospectivas, 6 coortes históricas e 3 coortes retrospectivas 112.231 pacientes com DRC 3 a 5D	- Análogos da vitamina D seletivos e não seletivos vs placebo - Calcitriol vs paricalcitol 03 estudos avaliaram o paricalcitol, sendo que 02 deles compararam com calcitriol e um com placebo	Mortalidade geral e por causa cardiovascular	O tratamento com vitamina D foi associado à diminuição do risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC que não requerem diálise e pacientes com DRC 5D (RR 0,74; IC 95% 0,67-0,82; p <0,001). Participantes que receberam calcitriol (HR, 0,63; IC 95%, 0,50-0,79; p <0,001) e paricalcitol (HR, 0,43 IC 95%, 0,29-0,63; p <0,001) tiveram menor mortalidade cardiovascular. Quando o paricalcitol foi comparado ao calcitriol, houve discreto benefício na sobrevivência (RR 0,95; IC 95% 0,91-0,99; p<0,001). Ensaios clínicos randomizados bem planejados são necessários para avaliar os benefícios do uso de análogos da vitamina D na sobrevivência de pacientes com DRC.
Cai et al, 2016²⁸	10 ECR e quasi-experimentais 834 pacientes com DRC estágios 3 a 5D	Paricalcitol vs Análogos de vitamina D	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas e de causa cardiovascular Calcificação vascular Efeitos adversos	Comparado com o controle, paricalcitol não mostrou diferença significativa na redução dos níveis de PTH (DM -7,78, 95% CI -28,59-13,03, p = 0,46) e na a proporção de pacientes que alcançaram a redução desejada de PTH (OR 1,27, IC 95% 0,87-1,85, p = 0,22). Além disso, nenhuma diferença foi encontrada quanto aos níveis de cálcio e fósforo sérico, produto Ca x P e episódios de hipercalcemia.
Zhang et al, 2019²⁹	06 ECR	Paricalcitol vs calcitriol	Níveis de PTH, Ca, P	Paricalcitol e calcitriol resultam em resultados semelhantes quanto à redução $\geq 50\%$ do PTH, aos níveis de cálcio, fósforo, cálcio vs



	285 pacientes com DRC estágio 5D		Mortalidade por todas as causas	fósforo, fosfatase alcalina, à hipercalcemia e eventos adversos. Não relata valores iniciais de PTH
Xie et al, 2017³¹	08 ECR 759 pacientes com DRC 5D	Paricalcitol vs calcitriol	Níveis de PTH, Ca, P	Paricalcitol e calcitriol foram semelhantes quanto à redução do PTH (RR, 1.01; 95% CI, 0.87–1.18; p = 0.85) e incidência de hiperfosfatemia (RR, 0.94; 95% CI, 0.77–1.16; p = 0.58) e hipercalcemia (RR, 0.95; 95% CI, 0.74–1.21; p = 0.65)
Geng et al, 2020³²	11 ECR e 04 quase-experimentais 110.544 pacientes com DRC 5D	Paricalcitol vs calcitriol	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas	Tanto a sobrevida, com RR 0,84; IC 95% 0,79-0,90; p <0,00001, como os níveis de PTH, SMD -0,53; IC95% -0,89-0,16, de pacientes tratados com paricalcitol, foram melhores do que os pacientes que receberam outros análogos não seletivos de vitamina D. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia.
Liu et al, 2019³³	13 estudos 04 cohort e 09 ECR 112.695 pacientes com DRC 5d.	Paricalcitol vs calcitriol	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas	<ul style="list-style-type: none"> - Paricalcitol melhor sobrevida geral quando comparado ao calcitriol (HR =0.86, IC 95% 0.80- 0.92; p<,0.001) - maior redução dos níveis de PTH (DM 0.53, IC 95% -0.90, -0.17; p=0.004) -Níveis de PTH foram significativamente reduzidos no grupo de paricalcitol em comparação com o grupo que recebeu análogos de vitamina D não seletivos (DM -0,53; IC 95% -0,90 – -0,17; p = 0,004). Não foram observadas diferenças significativas na incidência de hipercalcemia (0,32, 95% IC: -0.04, 0.67; p=0,078, hiperfosfatemia (DM =0.06; IC 95% -0.26, 0.37; p=0.727), produto cálcio vs fósforo (DM2.13; IC 95% 0.19 - 4.07; p=0.031), ou eventos adversos (RR =1.02; IC 95% 0.93- 1.12; p=0.674).

Detalhamento das Revisões sistemáticas e meta-análises selecionadas:

1. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis²⁵

Revisão sistemática da Cochrane, publicada em 2009, com o objetivo de avaliar os efeitos dos compostos de vitamina D em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos em pessoas com doença renal crônica e em diálise. Foram incluídos ECR, num total de 60 estudos que envolveram 2.773 pacientes com doença renal crônica no estágio 5d. Foram avaliados estudos de compostos de vitamina D novos e estabelecidos comparados entre si ou com placebo/não tratamento. Também foram avaliadas comparações de diferentes rotas e doses de compostos de vitamina D.

Foi incluído um único estudo comparando calcitriol injetável com paricalcitol injetável²⁴. A revisão confirma o efeito de redução do PTH pelos compostos de vitamina D e o aumento de risco de hipercalcemia e hiperfosfatemia quando comparados ao placebo. 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 níveis séricos de cálcio e fósforo.

Conclusão e considerações: A revisão conclui que os novos compostos de vitamina D 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. São necessários estudos clínicos randomizados adequados para avaliar os efeitos clínicos desses compostos, tais como fratura, mortalidade, necessidade de paratireoidectomia.

2. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials²⁸

Revisão sistemática publicada em 2016 no *International Urology and Nephrology* com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do paricalcitol versus análogos não seletivos da vitamina D no manejo do HPTS em portadores de DRC estágios 3 a 5D. Foram incluídos 10 ECR, totalizando 734 pacientes. Comparado com o calcitriol, paricalcitol não mostrou diferença significativa na redução dos níveis de PTH (MD -7,78, 95% CI -28,59-13,03, $p = 0,46$) e na a proporção de pacientes que alcançaram a redução desejada de PTH (OR 1,27, IC 95% 0,87-1,85, $p = 0,22$). Além disso, nenhuma diferença foi encontrada quanto aos níveis séricos de cálcio e fósforo, produto Ca x P ou episódios de hipercalcemia.

Conclusão e considerações: A revisão não mostrou superioridade do paricalcitol quando comparado ao calcitriol na redução dos níveis de PTH na população com DRC 3 a 5D. Desfechos clínicos não foram avaliados e os valores iniciais de PTH variaram de 112 a 1200 pg/ml nos estudos incluídos na revisão.

3. Comparison of Paricalcitol and Calcitriol in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies²⁹

Revisão sistemática publicada em 2019 no *Therapeutic Apheresis and Dialysis* com objetivo de avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs calcitriol no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D. Foram incluídos seis ECR, totalizando 285 pacientes. Paricalcitol e calcitriol foram semelhantes quanto à redução $\geq 50\%$ do PTH (RR 1,33; IC 95% 0,93-1,9; $p=0,12$), aos níveis de cálcio, fósforo, cálcio vs fósforo, fosfatase alcalina, à hipercalcemia e eventos adversos.

Conclusão e considerações: A revisão não mostrou superioridade do paricalcitol quando comparado ao calcitriol na redução dos níveis de PTH na população com DRC 5D. Desfechos clínicos não foram avaliados.

4. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a metaanalysis of randomized controlled trials³¹

Revisão sistemática publicada em 2017 no *BMC Nephrology* com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Foram incluídos oito ECR, totalizando 759 pacientes. Paricalcitol e calcitriol intravenoso foram semelhantes quanto à redução do PTH (RR, 1.01; 95% CI, 0.87–1.18; $p = 0.85$) e incidência de hiperfosfatemia (RR, 0.94; 95% CI, 0.77–1.16; $p = 0.58$) e hipercalcemia (RR, 0.95; 95% CI, 0.74–1.21; $p = 0.65$).

Conclusão e considerações: A revisão não mostrou superioridade do paricalcitol quando comparado ao calcitriol intravenoso na redução dos níveis de PTH na população com DRC 5D. As drogas também foram semelhantes quanto aos níveis de cálcio e fósforo. Os valores iniciais de PTH variaram de 400 a 600 pg/ml nos estudos incluídos na revisão. Desfechos clínicos não foram avaliados.

5. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and metaanalysis of 15 randomized controlled trials³²

Revisão sistemática publicada em 2020 no *Plos One* com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Foram incluídos 11 ECR e quatro estudos quasi experimentais, totalizando 110.544 pacientes. A sobrevivência dos pacientes tratados com paricalcitol foi melhor do que os pacientes que receberam outros VDRA (RR 0,86; IC 95% 0,80-0,91; $p < 0,001$). Níveis de PTH foram significativamente reduzidos no grupo de paricalcitol em comparação com o grupo que recebeu análogos de vitamina D não seletivos (DM -0,53; IC 95% -0,89 – -0,16; $p = 0,004$). Não foram observadas diferenças significativas na incidência de hipercalcemia, hiperfosfatemia, ou eventos adversos.

Conclusão e considerações: A revisão mostrou que o paricalcitol suprimiu mais o PTH e reduz a mortalidade de pacientes com DRC 5D quando comparado ao calcitriol, sem diferença quanto aos eventos adversos. A revisão não cita os valores iniciais dos níveis do PTH. A mortalidade foi avaliada apenas nos estudos quasi experimentais.

6. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis³³

Revisão sistemática publicada em 2019 no *Drug Design, Development and Therapy* com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Foram incluídos nove ECR e quatro estudos observacionais, totalizando 112.695 pacientes. A sobrevivência dos pacientes tratados com paricalcitol foi melhor do que os pacientes que receberam outros VDRA (RR 0,86; IC 95% 0,80-0,92; $p < 0,001$). Níveis de PTH foram significativamente reduzidos no grupo de paricalcitol em comparação com o grupo que recebeu análogos de vitamina D não seletivos (DM -0,53; IC 95% -0,90 – -0,17; $p = 0,004$). Não foram observadas diferenças significativas na incidência de hipercalcemia (0,32, 95% IC: -0,04, 0,67; $p=0,078$, hiperfosfatemia (DM =0,06; IC 95% -0,26, 0,37; $p=0,727$), produto cálcio vs fósforo (DM 2,13; IC 95% 0,19 - 4,07; $p=0,031$), ou eventos adversos (RR =1,02; IC 95% 0,93- 1,12; $p=0,674$).

Conclusão e considerações: A revisão mostrou que o paricalcitol suprimiu mais o PTH e reduz a mortalidade de pacientes com DRC 5D quando comparado ao calcitriol, sem diferença quanto aos eventos adversos. A revisão não cita os valores iniciais dos níveis do PTH. A mortalidade não foi avaliada nos ECR.

7. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies³⁴

Revisão sistemática publicada em 2013 no *BMC Nephrology* com o objetivo de avaliar a eficácia dos análogos de vitamina D não seletivos e seletivos quanto à mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com DRC. Foram incluídos 20 estudos observacionais, sendo 11 estudos de coortes prospectivas, 6 coortes históricas e 3 coortes retrospectivas, totalizando 112.231 pacientes. O tratamento com vitamina D foi associado à diminuição do risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC que não requerem diálise e pacientes com DRC 5D (RR 0,74; IC 95% 0,67-0,82; $p < 0,001$). Participantes que receberam calcitriol (HR, 0,63; IC95%, 0,50-0,79; $p < 0,001$) e paricalcitol (HR, 0,43 IC 95%, 0,29-0,63; $p < 0,001$) tiveram menor mortalidade cardiovascular. Quando o paricalcitol foi comparado ao calcitriol, houve discreto benefício na sobrevivência (RR 0,95; IC 95% 0,91–0,99; $p < 0,001$). Ensaios clínicos randomizados bem planejados são necessários para avaliar os benefícios do uso de análogos da vitamina D na sobrevivência de pacientes com DRC.

Conclusão e considerações: A revisão mostrou redução na mortalidade geral e de causa cardiovascular de pacientes com DRC não dialítica e dialítica com o uso de análogos de vitamina D. O uso de paricalcitol mostrou discreto benefício na sobrevivência dos pacientes. A revisão não cita os valores iniciais dos níveis do PTH e não incluiu ECR.

Quadro 5 - Caracterização dos estudos excluídos

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Motivo da exclusão
Zhang et al, 2016	Effect of Vitamin D Receptor Activators on Glomerular Filtration Rate: A Meta-Analysis and Systematic Review	revisão sistemática	desfecho é a progressão da queda da função renal
Lundwal et al 2018	Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis	revisão sistemática	não são pacientes com HPTS - nem cita valores de PTH
Xu et al, 2013	Impact of Vitamin D on Chronic Kidney Diseases in NonDialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	revisão sistemática	desfecho é a progressão da queda da função renal
Alvarez et al, 2012	Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease A systematic review	revisão sistemática	não refere paricalcitol
Chokhandre et al, 2015	Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review	revisão sistemática	desfecho é a progressão da queda da função renal e proteinúria em pacientes diabéticos
de Borst et al, 2013	Active Vitamin D Treatment for Reduction of Residual Proteinuria: A Systematic Review	revisão sistemática	desfecho é a progressão da queda da função renal e proteinúria em pacientes diabéticos
Natoli et al, 2013 RS	Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis	revisão sistemática	Não atende a PICO.
Duranton et al, 2013	Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis	revisão sistemática	Não atende a PICO
Barbarawi · 2019	Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis	revisão sistemática	Não atende a PICO
Christodoulou et al 2021	Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines	revisão sistemática	Não atende a PICO
Gunnarsson 2020	Indirect comparison of treatments for secondary hyperparathyroidism through a network meta-analysis	revisão sistemática	Não atende a PICO
Palmer et al., 2009	Meta-analysis: Vitamin D compounds in chronic kidney disease	revisão sistemática	Não atende a PICO
Ye et al, 2019	A Bayesian network analysis on comparative efficacy of treatment strategies for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism	revisão sistemática	Não atende a PICO
Anis et al, 2020	Vitamin D Analogues and Coronary Calcification in CKD Stages 3 and 4: A Randomized Controlled Trial of Calcitriol Versus Paricalcitol	ECR	População não dialítica.
Coyne et al, 2014	A Randomized Multicenter Trial of Paricalcitol versus Calcitriol for Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3–4 CKD	ECR	Consta na RS Cai et al, 2016. População não dialítica.

Cozzolino et al, 2014	Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study	ECR	Comparador: cinacalcete
Webb et al, 2017	Efficacy and safety of paricalcitol in children with stages 3 to 5 chronic kidney disease	ECR	População não dialítica. Em crianças. Comparador: placebo
Wang et al, 2013	Effect of Paricalcitol on Left Ventricular Mass and Function in CKD—The OPERA Trial	ECR	Comparador: placebo
Seeherunvong et al, 2006	Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients	ECR	Estudo retrospectivo. Estudo em criança.
Dobrez et al, 2004	Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings	ECR	Desfecho: hospitalização.
Greenbaum et al, 2007	Intravenous Paricalcitol for Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Children on Hemodialysis	ECR	Consta na RS DE Han et al 2013. Estudo em crianças
Ketteler et al, 2012	Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study	ECR	COMPARADOR: CINACALCETE
Kovesdy et al, 2012	Paricalcitol Versus Ergocalciferol for Secondary Hyperparathyroidism in CKD Stages 3 and 4: A Randomized Controlled Trial	ECR	comparador: Ergocalciferol População não dialítica.
Llach et al, 2001	Paricalcitol in Dialysis Patients With Calcitriol-Resistant Secondary Hyperparathyroidism	ECR	Estudo prospectivo. Desfecho: resistência ao calcitriol;
Martin et al, 2001	Paricalcitol Dosing According to Body Weight or Severity of Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Multicenter, Randomized Study	ECR	Não atende a PICO. Consta na RS de Palmer 2009
Martin et al, 1998	19-Nor-1-a-25-Dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) Safely and Effectively Reduces the Levels of Intact Parathyroid Hormone in Patients on Hemodialysis	ECR	Não atende PICO
Ong et al, 2013	Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism	ECR	Estudo incluído na RS de Geng 2020
Piñera-Haces et al, 2013	Double treatment with paricalcitol-associated calcifediol and cardiovascular risk biomarkers in haemodialysis	ECR	Comparador: calcifediol
Raggi et al, 2011	The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis	ECR	Intervenção/comparador: Cinacalcete + Vit D vs VIT D
Ross et al, 2008	Oral Paricalcitol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients on Hemodialysis or Peritoneal Dialysis	ECR	Estudo incluído na RS de HAN et al 2013

			População não dialítica. Comparador: placebo
Zawierucha et al, 2017	Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol with or without cinacalcet in hemodialysis patients	ECR	Comparador: Cinacalcete
Zawierucha et al, 2019	Three Therapeutic Strategies: Cinacalcet, Paricalcitol or Both in Secondary Hyperparathyroidism Treatment in Hemodialysed Patients During 1-Year Observational Study—A Comparison	ECR	Comparador: Cinacalcete
Zoccali et al, 2014	Paricalcitol and Endothelial Function in Chronic Kidney Disease Trial	ECR	Comparador: placebo

6.4 Caracterização da revisão selecionada para síntese das evidências

A revisão sistemática elaborada por Geng et al., 2020³² foi publicada em 2020 na *Plos One*, e teve como objetivo de avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol vs análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo e eventos adversos. Foram incluídos 15 estudos para metanálise, sendo 11 ECR comparando paricalcitol vs calcitriol³⁷⁻⁴⁴; 1 ECR comparando paricalcitol vs Maxacalcitol⁴⁵; 1 ECR comparando paricalcitol vs Alfacalcitol⁴⁶; 1 ECR comparando paricalcitol vs Cinacalcete⁴⁷; três estudos quasi experimentais (NRSI) comparando paricalcitol vs calcitriol⁴⁸⁻⁵⁰ e; um NRSI comparando paricalcitol vs calcitriol/doxercalcifero⁵¹, totalizando 110.544 pacientes.

Para fins de análise foram considerados somente os resultados que compararam o paricalcitol com o calcitriol, conforme pergunta PICO.

As descrições sumárias da revisão e estudos incluídos encontram-se nos Quadros 10 e 11

Quadro 10. Características da Revisão Sistemática incluída no parecer.

Autor/Ano	Desenho do estudo/População	Estudos utilizados na análise	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Geng et al, 2020	RS, com 15 EC 11 ECR* e 04 NRSI Total de participantes: 110.544 pacientes com DRC 5D *Akizawa 2015 (paricalcitol vs Maxacalcitol)	ECR: Abdul Gafor 2009 Farhat K 2018 Jamaluddin 2014 Lund 2010 Ong 2013 Sprague 2001 Sprague 2003 Veceric 2016	Paricalcitol vs calcitriol	Níveis de PTH, Ca, P Mortalidade por todas as causas Eventos adversos	A sobrevida dos pacientes tratados com paricalcitol foi melhor do que os pacientes que receberam outros VDRA's, com RR de 0,86 (IC 95% 0,80-0,91; p <0,001). Níveis de PTH foram significativamente reduzidos no grupo de paricalcitol em comparação com o grupo que recebeu outro VDRA's (-0,53

	<p>*Hansen 2011 (paricalcitol vs Alfacalcitol)</p> <p>*Ketteler 2012 (paricalcitol vs Cinacalcete)</p>	<p>NRSI: Cozzolino 2012 Shinaberger 2008 Teng 2003 Tentori 2006</p>			<p>(IC de 95% -0,89– -0,16; p = 0,004).</p> <p>Não foram observadas diferenças significativas na incidência de hipercalcemia, hiperfosfatemia ou eventos adversos.</p>
--	--	---	--	--	--

Quadro 11. Características dos estudos incluídos no PTC a partir da RS de Geng 2020

Autor/Ano	Desenho do estudo/População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Tamanho da amostra	Duração do estudo
Abdul et al.2009	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	Níveis de PTH, cálcio e fósforo	13 / 12	12 semanas
Farhat et al.2018	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs calcitriol	parâmetros e segurança	14 / 13	24 semanas
Jamaluddin et al.2014	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	redução do iPTH, hipercalcemia	12 / 14	15 semanas
Lund et al.2010	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	Nível de fósforo e cálcio	9 / 9	5 semanas
Ong et al.2013	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	redução do iPTH, hipercalcemia, produto Ca-P, Nível de fósforo e cálcio	36 / 30	24 semanas
Sprague et al.2001	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	Níveis de PTH, cálcio e fósforo	19 / 19	4 semanas
Sprague et al.2003	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	redução do iPTH, hipercalcemia, produto Ca-P, hiperfosfatemia	130 / 133	32 semanas
Veceric et al.2016	ECR/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	redução do iPTH, produto Ca-P	10 / 10	12 semanas
Cozzolino et al.2012	Estudo Obs/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	tempo de sobrevida, iPTH	1.630 / 823	mais de 2 anos
Shinaberger et al.2008	Estudo Obs/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	mortalidade e nível de iPTH	23.727 / 1.580	3 anos
Teng et al.2003	Estudo Obs/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol	mortalidade, Nível de fósforo e cálcio	29.021 / 38.378	36 meses
Tentori et al.2006	Estudo Obs/DRC 5D	Paricalcitol vs Calcitriol / Doxercalciferol	mortalidade	2.087 / 3.212	37 semanas

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise da qualidade da revisão sistemática

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando-se questionários recomendados pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência.

Para avaliação do risco de viés da revisão sistemática, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2.²² Este instrumento foi desenvolvido para documentar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e de estudos não randomizados. A ferramenta consiste em uma avaliação crítica de 16 domínios com opções de avaliação de "Sim", "Parcialmente Sim" e "Não". A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente por dois revisores, seguidas de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Os critérios avaliados foram: perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão com relação à pergunta PICO; existência ou alteração de protocolo; processo de seleção do desenho dos estudos; abrangência e detalhamento da estratégia de busca; processo de seleção dos estudos e extração dos dados; lista e justificativa para estudos excluídos; descrição dos estudos incluídos, avaliação de risco de viés, avaliação de fontes de financiamento dos estudos incluídos, realização da meta-análise de forma apropriada e com atenção para questões de heterogeneidade e risco de viés, atenção para viés de publicação e possível conflito de interesse.

A qualidade metodológica geral da revisão sistemática selecionada para atualização foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios. Observou-se que a revisão sistemática não apresentou informação a respeito da existência de protocolo de registro do estudo e não mencionou se os estudos incluídos apresentaram fontes de financiamentos. A avaliação final, de acordo com o AMSTAR-2, está apresentada no Quadro 12 abaixo.

Quadro 12. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas.

		AMSTAR-2														Confiança na revisão		
Revisão Sistemática		Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14		Item 15	Item 16
13	Geng et al, 2020	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Moderada

Legenda: Verde “Sim”; Vermelho “Não”; Amarelo “Sim Parcial”.

7.2 Análise da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática

Para avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta de risco de viés sugerido pela Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials (RoB 2.0), conforme apresentada na figura 2. A figura foi gerada a partir da

ferramenta robvis²³. A qualidade metodológica dos estudos selecionados, que tiveram como intervenção o paricalcitol e, como comparador, o calcitriol, foi classificada como: um estudo com baixo risco de viés (Ong 2013); e sete estudos com algumas preocupações (Abdul Gafor 2009, Jamaluddin 2014, Farhart 2018, Lund 2010, Sprague 2001, Sprague 2003 e Veceric 2016).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Abdul Gafor, 2009	-	-	+	+	-	-
Farhart, 2018	+	-	+	+	-	-
Jamaluddin, 2014	-	-	+	+	-	-
Lund, 2010	+	-	+	+	-	-
Ong, 2013	+	+	+	+	+	+
Sprague, 2001	-	-	+	+	-	-
Sprague, 2003	-	+	+	+	-	-
Veceric, 2016	-	-	+	+	-	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos ECR, segundo a ferramenta RoB2.

Para avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, Geng 2020 utilizou a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) e identificou alta qualidade dos estudos (Cozzolino 2012, Shinaberger 2008, Teng 2003 e Tentori 2006). Neste parecer, para avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, foi utilizada a ferramenta ROBINS-I, conforme apresentada na figura 3, com a finalidade de identificar se os estudos poderiam ser comparados aos ensaios clínicos randomizados. A qualidade metodológica dos estudos observacionais selecionados, que tiveram como intervenção o paricalcitol e, como comparador, o calcitriol, foi classificada como: um estudo com moderado risco de viés (Cozzolino 2012) e três estudos com sérios riscos (Shinaberger 2008, Teng 2003 e Tentori 2006).

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Cozzolino, 2012	-	+	-	+	-	+	+	-
	Shinaberger, 2008	-	X	-	+	-	+	+	X
	Teng, 2003	-	X	-	+	-	+	+	X
	Tentori, 2006	-	X	-	?	-	+	+	X

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low
? No information

Figura 3: Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, segundo a ferramenta Robins-I.

8.SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para a fase de extração dos dados incluídos, foi elaborado um instrumento, sob supervisão de um especialista. A ferramenta consistiu em um roteiro composto por duas partes: i) dados gerais do estudo (Autores, ano de publicação, região, número de estudos analisados, tipos de estudo, número total da amostra); ii) dados relacionados com a pergunta PICO (intervenção e controle, número de participantes, desfechos avaliados, resultados). Esta etapa foi realizada de forma independente por dois revisores, seguidas de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta ao especialista da área, caso não houvesse consenso. Não foi necessário contato com autores dos estudos incluídos.

Efeitos desejáveis da tecnologia

1.Mortalidade por todas as causas (sobrevida)

Para o desfecho mortalidade por todas as causas, considerando apenas os estudos que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, também se observou que a sobrevida geral dos pacientes com uso de paricalcitol foi melhor quando comparada ao grupo do calcitriol (RR 0,84; IC 95% 0,79-0,90; p <0,00001), conforme metanálise elaborada Figura 4.

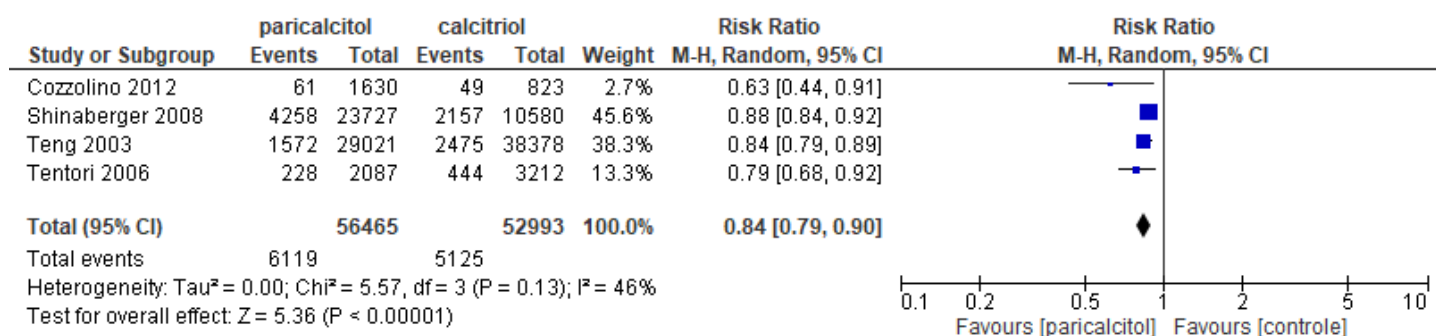


Figura 4. Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho sobrevida geral.

Fonte: Geng et al, 2020 - Plos One.

2. Mortalidade Cardiovascular

Considerando o desfecho mortalidade cardiovascular, não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo o calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise.

3. Calcificação Vascular (CAC)

Considerando o desfecho da calcificação vascular, não foram encontrados estudos que avaliaram paricalcitol vs VDRA, incluindo o calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise.

4. Fraturas ósseas

Considerando o desfecho das fraturas ósseas, não foram encontrados estudos que avaliaram Paricalcitol vs VDRA, incluindo calcitriol, em pacientes com DRC, em diálise.

5. Níveis séricos de PTH

Para o desfecho níveis séricos de PTH, de acordo com Geng et al 2020, considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de PTH entre os grupos (SDM 0.35; IC 95% -0.11-0.81), conforme metanálise elaborada Figura 3.

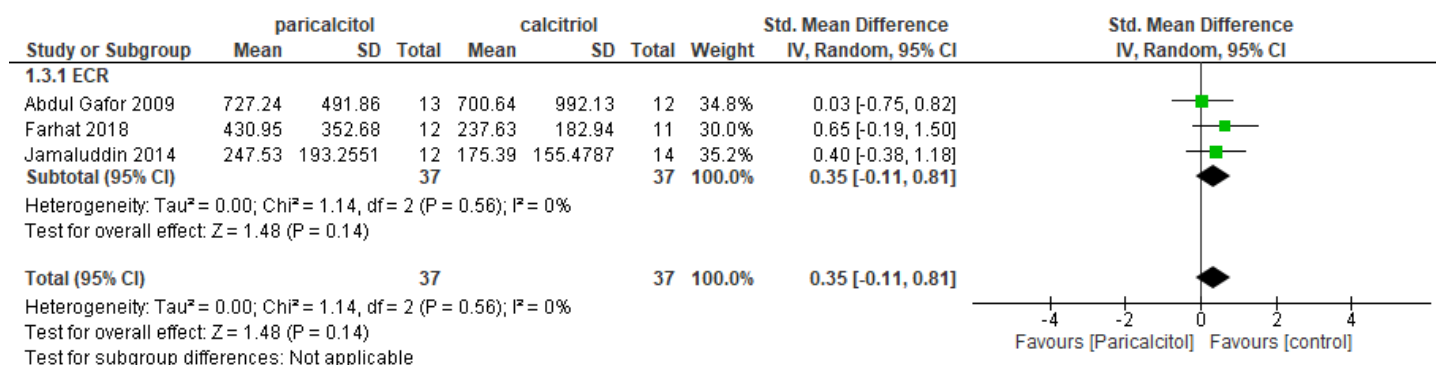


Figura 5. Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de PTH (pg/mL) pós tratamento.

Fonte: Geng et al, 2020 - Plos One.

Considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados na RS de Geng et al 2020, quanto a proporção de pacientes que apresentaram redução > ou igual a 50% dos níveis séricos de PTH, não foi observada diferença significativa entre os grupos (SDM 0.10; IC 95% -0.84-1.05), conforme metanálise elaborada Figura 6.

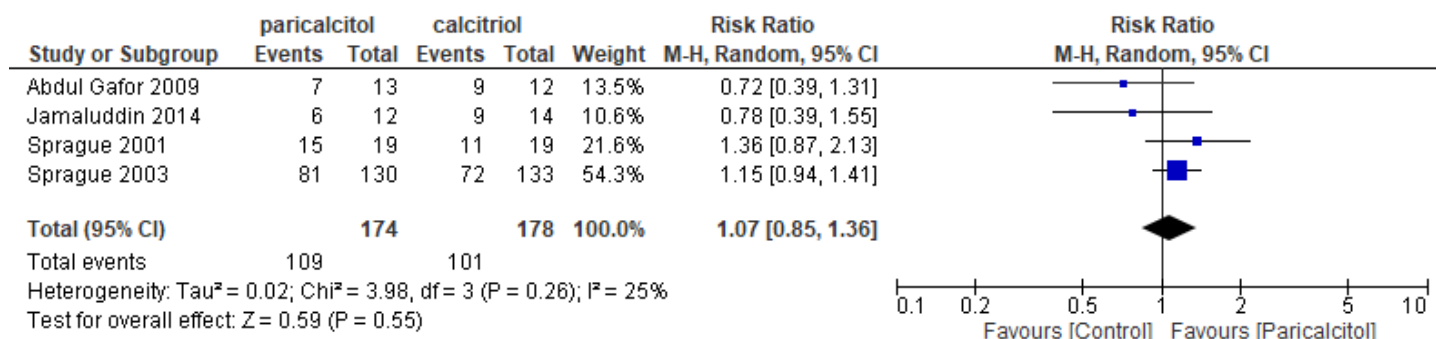


Figura 6. Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de PTH quanto ao número de pacientes que apresentaram redução > ou igual a 50% dos valores.

6. Níveis séricos de Cálcio

Para o desfecho níveis séricos de Cálcio, de acordo com Geng et al 2020, considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de Cálcio entre os grupos (SDM 0.01; IC 95% -0.23-0.26), conforme metanálise elaborada Figura 7.

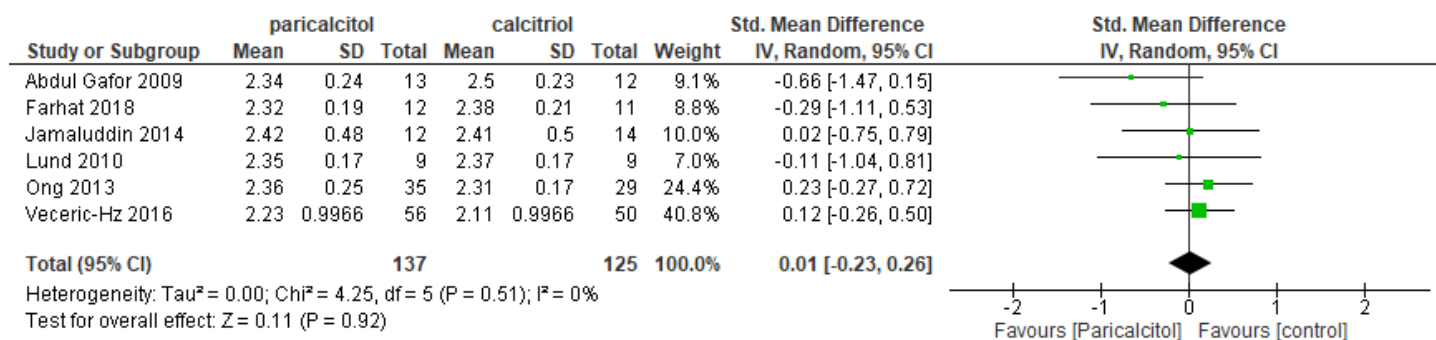


Figura 7. Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de Cálcio (mmol/L).

7. Níveis séricos de Fósforo

Para o desfecho níveis séricos de Fósforo, de acordo com Geng et al 2020, considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol encontrados, não foi observada diferença significativa dos níveis séricos de Fósforo entre os grupos (SDM 0.10; IC 95% -0.84-1.05), conforme metanálise elaborada Figura 8.

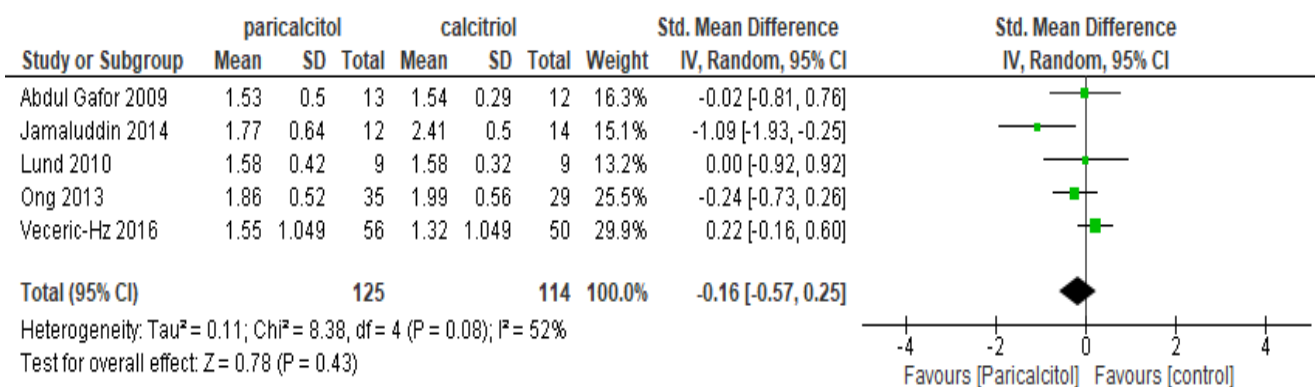


Figura 8. Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho níveis séricos de Fósforo (mmol/L).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

8. Eventos Adversos

De acordo com Geng et al 2020, considerando apenas os ECR que compararam paricalcitol vs calcitriol, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para eventos adversos em geral (RR 1.16; IC 95% 0.98, 1.36); eventos adversos sérios (RR 1.17; IC 95% 0.61, 2.24), hipercalcemia (RR 0.84; IC 95% 0.50, 1.39), hiperfosfatemia (RR 0.95; IC 95% 0.75, 1.20) e elevação do produto cálcio x fósforo (RR 1.32; IC 95% 0.59, 2.99), conforme metanálise elaborada Figura 9.

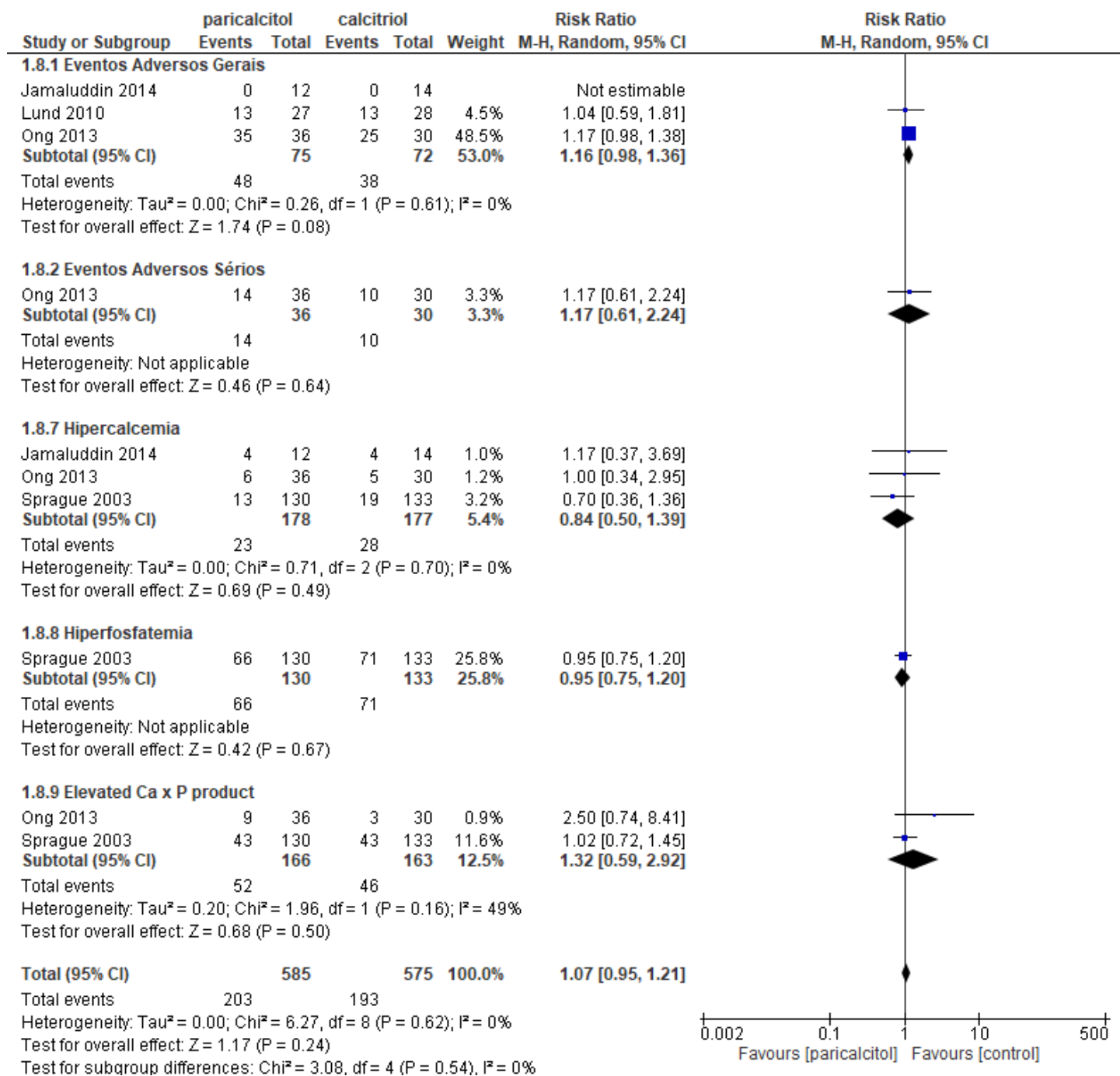


Figura 9. Forest plot da comparação: paricalcitol vs calcitriol para o desfecho Eventos Adversos.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de baixa qualidade da evidência os desfechos dos grupos paricalcitol vs calcitriol: níveis séricos de PTH e maior ou igual a 50% de redução dos níveis de PTH, níveis de cálcio e fósforo e eventos adversos gerais; e muito baixa qualidade da evidência: mortalidade por todas as causas.

A análise das evidências científicas a partir dos critérios do GRADE está apresentada no Quadro 15.

Quadro 15. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Paricalcitol	Comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade por todas as causas												
4	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	6119/56465 (10.8%)	5125/52993 (9.7%)	RR 0.84 (0.79 para 0.90)	15 menos por 1.000 (de 20 menos para 10 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Níveis séricos de PTH												
3	ECR	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	37	37	-	SMD 0.35 mais (0.11 menos para 0.81 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Redução de PTH (> ou igual a 50%)												
4	ECR	grave ^b	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	109/174 (62.6%)	101/178 (56.7%)	RR 1.07 (0.85 para 1.36)	40 mais por 1.000 (de 85 menos para 204 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Níveis Séricos de Cálcio												
6	ECR	grave ^e	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	137	125	-	SMD 0.01 SD mais (0.23 menos para 0.26 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Níveis Séricos de Fósforo												
5	ECR	grave ^e	grave ^g	não grave	grave ^h	nenhum	125	114	-	SMD 0.16 SD menor (0.57 menor para 0.25 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos Adversos Gerais												
3	ECR	grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	48/75 (64.0%)	38/72 (52.8%)	RR 1.16 (0.98 para 1.36)	84 mais por 1.000 (de 11 menos para 190 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; ECR: ensaio clínico randomizado.

Explanations:

a. De acordo com a ferramenta ROBINS-I, todos os estudos apresentaram problemas relacionados ao viés de confundimento, viés na classificação das intervenções e por dados faltantes. Além disso, dois estudos apresentaram viés na seleção dos participantes.

- b. De acordo com a ferramenta RoB 2.0, os estudos apresentaram problemas no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e no relato dos desfechos.
- c. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, favorecendo o controle (calcitriol).
- d. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos); IC95% não é suficientemente estreito, incluindo a nulidade sendo impreciso em relação a risco ou benefício.
- e. De acordo com a ferramenta RoB 2.0, somente um estudo não apresentou problemas relacionados aos cinco domínios estudados. Os demais estudos apresentaram problemas no processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e no relato dos desfechos.
- f. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, incluindo a nulidade sendo impreciso em relação a risco ou benefício.
- g. Alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=52\%$).
- h. Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos contínuos (400 participantes; 200 por grupo); IC95% não é suficientemente estreito, no entanto, com tendência a favorecer a intervenção (paricalcitol).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

Entretanto, diretrizes nacionais e internacionais discordam das atuais indicações restritas do uso de paricalcitol. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a escolha do paricalcitol dependerá dos níveis de PTH, cálcio e fósforo. Nos pacientes em que o PTH intacto encontra-se acima de 300 pg/ml apesar da dieta, da diálise adequada e do uso apropriado de quelantes, deve-se iniciar o tratamento do HPTS. Devidos às evidências recentes, que mostram maior sobrevida dos pacientes com DRC 5D com o uso de paricalcitol, a SBN e as diretrizes internacionais recomendam o uso de paricalcitol como droga de escolha. Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia contraindicam o uso de calcitriol e paricalcitol. De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society e Renal Association*, as três classes de drogas: calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol são terapias aceitáveis para pacientes com DRC 5D que requerem terapia para redução do PTH e a escolha do tratamento deve ser individual e guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante das drogas, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo.

Acredita-se que quando o PTH se encontra acima de 500 pg/mL, a chance de resposta ao tratamento é reduzida, devendo ser introduzido medicamento injetável. Como a apresentação intravenosa do calcitriol (calcigex) foi descontinuada no presente ano, será revisada a indicação de novo pontos de corte tanto do paricalcitol como do cinacalcete para pacientes com DRC estágio 5, considerando-se também os níveis de cálcio e fósforo.^{4,12}

Corroborando com as diretrizes internacionais e com a SBN, Natoli et al., em RS publicada em 2013, a qual incluiu sete estudos observacionais com pacientes adultos em diálise, objetivando avaliar a associação entre mortalidade e níveis de PTH, fósforo e cálcio, mostraram que níveis de fósforo superiores aos referentes (4 estudos, RR = 1,20, IC de 95% = 1,15-1,25), cálcio (3 estudos, RR = 1,10, IC 95% = 1,05-1,14) e PTH (5 estudos, RR = 1,11, IC 95% = 1,07-1,16) foram significativamente associado com aumento da mortalidade.¹³ Destaca-se que os valores médios de PTH considerados como referência foram de 225-250 pg / mL em todos os estudos, com exceção de Dukkupati et al., 2010, para o qual o intervalo de referência foi de 300–600 pg / mL.¹⁴

Para a elaboração deste PTC, a busca das evidências resultou em 2.435 referências, destas, 317 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 2.118 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 73 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Por fim, 21 revisões sistemáticas e 52 ensaios clínicos randomizados foram avaliados para elegibilidade do estudo. A análise das evidências tinha como objetivo a apresentação da segurança e eficácia do uso do paricalcitol diante do calcitriol em pacientes com HPTS à DRC estágio 5D. Os estudos apresentaram análise de eficácia baseada na supressão dos níveis do PTH, na diminuição dos eventos cardiovasculares e da mortalidade. A análise de segurança foi realizada com base nos eventos adversos hipercalcemia, hiperfosfatemia e produto cálcio x fósforo elevado.

Destes estudos, a revisão sistemática realizada por Geng et al e publicada em 2020 foi incluída para a síntese de evidências, por ser considerada a de melhor qualidade metodológica e a mais completa por atender a PICO deste PTC. Na atualização da revisão sistemática escolhida, não foram encontrados novos estudos para inclusão a partir da data de publicação da mesma. A RS selecionada inclui 11 ECR e três estudos quasi experimentais (NRSI), os quais compararam paricalcitol vs calcitriol, totalizando 110.544 pacientes com DRC estágio 5D e sua qualidade metodológica foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios. Quanto aos resultados, a sobrevida dos pacientes tratados com paricalcitol foi melhor do que a dos pacientes que receberam outros análogos não seletivos de vitamina D, com RR de 0,84 (IC 95% 0,79-0,90; p <0,001). Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia e níveis de PTH.

11. REFERÊNCIAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.

4. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>
5. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281. PMID: 21030968.
6. Nigwekar SU, 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. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281
7. Maeda A. et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). *Proc Natl Acad Sci U S A*. United States, v.110, p.5864-9, 2013.
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2019 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
10. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. In: (Ed.). *Am J Kidney Dis*. United States, v.42, p.S1-201, 2003.
11. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. United States, 2009; 76(113).
12. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).
13. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013;17(14):88. doi: 10.1186/1471-2369-14-88
14. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, Budoff MJ, Nissenson AR, Sprague SM, et al. Association of relatively low serum parathyroid hormone with malnutrition-inflammation complex and survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010;20:243-254. doi: 10.1053/j.jrn.2009.10.006.
15. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1-23
16. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(3):247-288 doi: 10.1111/1744-9987.12058
17. Fernandes E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? *Nefrologia* 2013;33(1):1-6.
18. Hernandez FR, Goldenstein P, Custódio MR. Update of Brazilian Guidelines for Treatment and Assessment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. Treatment of Hyperparathyroidism (SHPT). *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2021;43(4 Suppl. 1): 645-649 DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S107>
19. Sampaio EA, Moyses RMA. II Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. Paratireoidectomia na DRC. *J Bras Nefrol* 2011;33(Suppl):31-4.
20. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DMF, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio EA et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. *J Bras Nefro* 2011;33(4):457-462.

21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 21:j4008.
23. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>. ilable from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
24. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483-90. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x. PMID: 12631365.
25. Palmer SC, McGregor Do, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD008175.
26. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(3):391.
27. Han T, Rong G, Quan D, Shu Y, Liang Z, She N, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:320560.
28. Cai P, Tang X, Qin W, Ji L, Li Z. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Urology and Nephrology* 2016;48(4):571-84.
29. Zhang T, Ju H, Chen H, Wen W. Comparison of Paricalcitol and Calcitriol in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2019;23(1):73-9.
30. Xu W, Gong L, Lu J, Tang W. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020;20(4):3237-43.
31. Xie Y, Su P, Sun Y, Zhang H, Zhao R, Li L, et al. 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* 2017;18(1):272.
32. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020;15(5):e0233705.
33. Liu Y, Liu L-Y, Jia Y, Wu M-Y, Sun Y-Y, Ma F-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:999-1009.
34. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol* 2013;14:199. doi: 10.1186/1471-2369-14-19
35. Li X-H, Feng L, Yang Z-H, Liao Y-H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2015;20(10):706-714. doi: 10.1111/nep.12505
36. Hu X, Shang J, Yuan W, Zhang S, Jiang Y, Zhao B, et al. Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease A meta-analysis. *Herz* 2018;43(6):518-528. doi: 10.1007/s00059-017-4605-y. Epub 2017 Aug 23.
37. Abdul GAH, Saidin R, Loo CY, Mohd R, Zainudin S, Shah SA, et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(5): 488–492.

38. Farhat K, Stavenuiter AWD, Vervloet MG, Ter Wee M, Beelen RHJ, van Ittersum FJ. Effects of Oral Paricalcitol and Calcitriol Treatment on Peritoneal Membrane Characteristics of Peritoneal Dialysis Patients—A Pilot Study. *Perit Dial Int* 2018;38(3): 220–228.
39. Jamaluddin EJ, Gafor AH, Yean LC, Cader R, Mohd R, Kong NC, et al. Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3): 507–514.
40. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31(2):165–170.
41. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, Manocha AB, Ghazali A, Omar M, et al. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2013;18(3):194–200.
42. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Batlle D. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5): S51–56.
43. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483–1490.
44. Veceric-Haler Z, Romozi K, Antonic M, Benedik M, Ponikvar JB, Ponikvar R, et al. Comparison of the Pharmacological Effects of Paricalcitol Versus Calcitriol on Secondary Hyperparathyroidism in the Dialysis Population. *Ther Apher Dial* 2016; 20(3): 261–266.
45. Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, Kinugasa E, Tominaga Y, Fukagawa M, et al. Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2015;19(3): 225–234.
46. Hansen D, Rasmussen K, Danielsen H, Meyer-Hofmann H, Bacevicius E, Lauridsen TG, et al. No difference between alfacalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int* 2011;80(8):841–850.
47. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3270–3278.
48. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, Messa P, Gesualdo L, Marangella M, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH \leq 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(9):3588–3594.
49. Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy C.P, McAllister CJ, van Wyck D, Greenland S, et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1769–1776.
50. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus J.M, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349(5):446–456.
51. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al., Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70(10): 1858–1865.

Análise de Custo-Efetividade
Ampliação do uso do paricalcitol no tratamento de HPTS à doença renal
crônica estágio 5D

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da tecnologia, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do paricalcitol comparado ao calcitriol endovenoso, para o tratamento de HPTS à DRC estágio 5D. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A Avaliação econômica do medicamento paricalcitol foi previamente realizada pela Conitec, após adaptação do modelo elaborado pela empresa Abbott quando da solicitação de incorporação do medicamento paricalcitol em 2013. Como resultado do estudo de custo-efetividade, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 13.961,41 por ano de vida ganho. Os dados de mortalidade foram extraídos de estudos observacionais - não havia estudo clínico randomizado avaliando mortalidade e hospitalização para o tratamento com paricalcitol. Este fato pode reduzir as conclusões da avaliação anterior. O objetivo do presente estudo é estimar a relação de custo-efetividade incremental do paricalcitol comparado ao calcitriol endovenoso, para o tratamento de HPTS à DRC em pacientes em diálise.
População-alvo	Pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC, em diálise
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Paricalcitol; Calcitriol oral
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicado, de acordo com as Diretrizes do MS, que preconizam a não adoção de taxa de desconto com horizontes temporais de até 1 ano.
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Para as estimativas de custos, em relação ao medicamento paricalcitol, foi identificada uma compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021 no valor de R\$16,50 a unidade do medicamento genérico. Para o calcitriol, não foram encontradas compras realizadas pelo DLOG, então foi utilizado o valor de R\$1,09 relativo à média ponderada das compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).
Moeda	Real
Modelo escolhido	Análise de custo-efetividade por meio de Árvore de Decisão
Análise de sensibilidade	Probabilística Considerando uma distribuição laplace para as probabilidades

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo incluiu indivíduos adultos com HPTS à doença renal crônica em diálise.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Calcitriol oral versus paricalcitol

4.4 Horizonte temporal

Um ano por se tratar de população em diálise, com mortalidade anual elevada (20%).

4.5 Taxa de desconto

Não utilizada por se considerar o horizonte temporal de 1 ano.

4.6 Desfechos de saúde

Morte evitada.

4.7 Estimativa de recursos e custos

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foi identificada uma compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021 no valor de R\$ 16,50 a unidade do medicamento paricalcitol. Para o calcitriol, foi utilizado o valor de R\$1,09 relativo à média ponderada do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, conforme o SIASG, já que não foram identificadas compras realizadas pelo DLOG/MS. O preço unitário e média ponderada dos preços praticados em compras públicas via BPS está representado no Quadro 2.

Quadro 2. Custo dos medicamentos paricalcitol e calcitriol, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço unitário	Fonte
Paricalcitol - Solução injetável de 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL)	R\$ 16,50	DLOG/MS – SIASG/BPS
Calcitriol - 0,25 mcg cápsula (embalagem com 30 cápsulas)	R\$ 1,09	SIASG/BPS

Para o calcitriol oral, foi considerada a dose de 2 mcg em dias alternados (6 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise) e para o paricalcitol injetável seriam 5 mcg em dias alternados (15 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise), utilizando-se a proporção de 1:2,5 de calcitriol em relação ao paricalcitol. Para a estimativa dos custos dos

medicamentos, foi utilizado o valor de R\$16,50 para a unidade de paricalcitol, levando-se em conta a identificação de uma compra realizada pelo DLOG/MS e para o calcitriol foi utilizada a média ponderada (R\$ 1,09) do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, ambos verificados no BPS. Outros custos diretos como consultas e exames laboratoriais não foram considerados.

O Quadro 3 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol e calcitriol oral por paciente.

Quadro 3- Custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol e calcitriol oral por paciente.

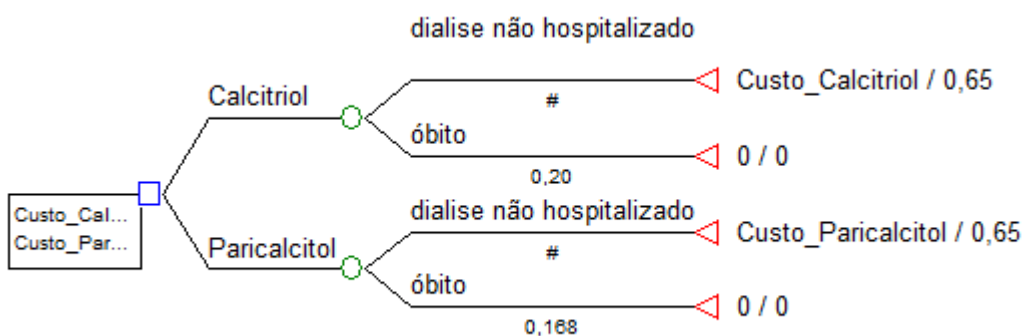
Medicamento	Preço Unidade	Dose	Uso Semanal	Custo Mensal (por paciente)	Custo Anual (por paciente)
Paricalcitol 5mg/ml (ampola)	R\$ 16,50	0,04 – 0,1 ucg/kg/dose	3 ampolas	R\$ 198,00	R\$ 2.376,00
Calcitriol oral 0,25 umg	R\$1,09	2 mcg/dias alternados	24 comprimidos	R\$ 104,64	R\$ 1.255,68

4.8 Eficácia

As probabilidades de transição entre os estados (diálise e óbito) foram obtidas da literatura e do Censo Brasileiro em Diálise de 2020 publicado pela SBN e a mortalidade foi estimada em 20% ao ano (3,4). Para o grupo paricalcitol o RR de mortalidade foi 0,84 (IC95% 0,79-0,90), ou seja, redução de 16%, segundo a RS e metanálises consideradas na elaboração deste relatório (5,6), sendo considerada a taxa de mortalidade de 16,8% no grupo paricalcitol.

4.9 Modelo econômico

Foi utilizada a árvore de decisão simples para a construção do modelo econômico. Na decisão foram consideradas duas possibilidades: diálise em uso do medicamento e óbito. O formato da árvore de decisão está apontado abaixo:



4.10 Análise de sensibilidade

Para a análises de sensibilidade a probabilidades foram variadas segundo a distribuição Laplace e o valor dos custos estimados majorados em 20%. Foi utilizada a análise de sensibilidade de uma via.

5. RESULTADOS

A análise mostrou que o uso de paricalcitol resulta em um custo incremental de R\$ 972,00 ao ano. A relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ 1.932,00 para o calcitriol e R\$ 3.655,00 para o paricalcitol. A RCEI foi de R\$ 46.745,00 por morte evitada para o paricalcitol. As análises de sensibilidade mostraram o custo de efetividade incremental variando de R\$ 36.742,00 a R\$ 57.542,00 por morte evitada.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade incremental (morte evitada)	RCEI (R\$/morte evitada)
Calcitriol oral	R\$ 1.255,68			
Paricalcitol	R\$ 2.376,00	R\$ 972,00	1	R\$ 46.745,00

6. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
5. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0233705.
6. Liu Y, Liu L-Y, Jia Y, Wu M-Y, Sun Y-Y, Ma F-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:999-1009.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário
Ampliação do uso de paricalcitol no tratamento de HPTS à doença renal crônica
estágio 5D

Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação do uso do paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HC-FMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do paricalcitol para o tratamento do HPTS à DRC em pacientes em diálise, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do paricalcitol, no SUS, comparado ao uso do calcitriol para o tratamento do HPTS à DRC em pacientes em diálise.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (MS) [\(1\)](#).

4.2 Horizonte temporal

5 anos, segundo as Diretrizes do MS.

4.3 Preço proposto para incorporação

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foi identificada uma compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021 no valor de R\$ 16,50 a unidade do medicamento paricalcitol. Para o calcitriol, foi utilizado o valor de R\$1,09 relativo à média ponderada do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, conforme o SIASG, já que não foram identificadas compras realizadas pelo DLOG/MS. O preço unitário e média ponderada dos preços praticados em compras públicas está representado no Quadro 1.

Quadro 1. Custo dos medicamentos paricalcitol e calcitriol, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço unitário	Fonte
Paricalcitol - Solução injetável de 5,0 mcg/mL (caixa com 5 ampolas de 1 mL)	R\$ 16,50	DLOG/MS – SIASG/BPS
Calcitriol - 0,25 mcg cápsula (embalagem com 30 cápsulas)	R\$ 1,09	SIASG/BPS

4.4 Custos de tratamento

Para o calcitriol oral, foi considerada a dose de 2 mcg em dias alternados (6 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise) e para o paricalcitol injetável seriam 5 mcg em dias alternados (15 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise), utilizando-se a proporção de 1:2,5 de calcitriol em relação ao paricalcitol. Para a estimativa dos custos dos

medicamentos, foi utilizado o valor de R\$16,50 para a unidade de paricalcitol, levando-se em conta a identificação de uma compra realizada pelo DLOG/MS e para o calcitriol foi utilizada a média ponderada (R\$ 1,09) do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, ambos verificados no BPS. Outros custos diretos como consultas e exames laboratoriais não foram considerados.

O Quadro 2 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol e calcitriol oral por paciente.

Quadro 2- Custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol e calcitriol oral por paciente.

Medicamento	Preço Unidade	Dose	Uso Semanal	Custo Mensal (por paciente)	Custo Anual (por paciente)
Paricalcitol 5mg/ml (ampola)	R\$ 16,50	0,04 – 0,1 ucg/kg/dose	3 ampolas	R\$ 198,00	R\$ 2.376,00
Calcitriol oral 0,25 umg	R\$1,09	2 mcg/dias alternados	24 comprimidos	R\$ 104,64	R\$ 1255,68

4.5 População

Foram considerados três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF); o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)⁴; e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

Segundo o cenário principal, dados do DAF mostram que em 2020, 14.138 pacientes fizeram uso do paricalcitol (9,8% da população em diálise). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistirem com os níveis de PTH acima de 300 pg/ml, na ausência de hipercalemia e hiperfosfatemia, aumentando para 20% dos pacientes em diálise em uso do paricalcitol.

Segundo o cenário alternativo de demanda aferida, dados do SABEIS mostram que em 2020, em torno de 13,5% dos pacientes usavam paricalcitol (19.326 pacientes). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistirem com os níveis de PTH acima de 300 pg/ml, na ausência de hipercalemia e hiperfosfatemia, aumentando para 23% dos pacientes em diálise em uso do paricalcitol.

Para o cenário alternativo de abordagem epidemiológica, considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual da população em diálise de 5%. Desses, em torno de 18% dos pacientes apresentam HPTS moderado (PTH acima de 600 pg/ml) (SBN, 2019), o que totaliza 26.060 pacientes com potencial indicação do uso do paricalcitol, desde que os níveis de cálcio e fósforo estivessem controlados. Segundo os dados epidemiológicos da SBN, em torno de 4,9% dos pacientes usavam paricalcitol, 4,4% usavam calcitriol intravenoso e 20% estavam em uso de calcitriol oral em 2020. Tendo em vista que o calcitriol intravenoso

foi descontinuado em 2021, mesmo sem a ampliação do uso do paricalcitol, considerou-se que estes pacientes migraram para o paricalcitol. Assim, a população em uso aumentaria de 4,9% para 9,3%. Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistirem com os níveis de PTH acima de 300 pg/ml, na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, aumentando para 20% dos pacientes em diálise em uso do paricalcitol.

Quadro 3 – Estimativas de população nos três cenários considerados.

Cenário DAF					
Ano	Calcitriol oral		Paricalcitol		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	
2020	20%	28.955	9,8%	14.138	DAF
2021	18%	27.363	12%	18.242	Estimado
2022	16%	25.539	14%	22.347	Estimado
2023	14%	23.464	16%	26.816	Estimado
2024	12%	21.118	18%	31.677	Estimado
2025	10%	18.478	20%	36.956	Estimado
Cenário SABELS					
Ano	Calcitriol oral		Paricalcitol		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	
2020	20%	28.955	13,5%	19.326	SABELS
2021	18%	27.363	15%	22.803	Estimado
2022	17%	27.135	16%	25.539	Estimado
2023	15%	25.140	18%	30.168	Estimado
2024	10%	17.598	23%	40.476	Estimado
2025	10%	18.478	23%	42.499	Estimado
Cenário SBN (epidemiológico)					
Ano	Calcitriol oral		Paricalcitol		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	
2020	20%	28.955	9,3%*	13.464	SBN
2021	18%	27.363	12%	18.242	Estimado
2022	16%	25.539	14%	22.347	Estimado
2023	14%	23.464	16%	26.816	Estimado
2024	12%	21.118	18%	31.677	Estimado
2025	10%	18.478	20%	36.956	Estimado

* Percentual e total considerando a migração dos pacientes que utilizavam calcitriol intravenoso.

5. RESULTADOS

5.1 Cenário principal - dados DAF (demanda aferida)

No cenário principal considerando dados do DAF para uma demanda aferida, estimou-se um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol de R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, e R\$ 62.290.555,73 ao final de cinco anos (Tabela 1).

Tabela 1- Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do paricalcitol (Cenário DAF).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 73.574.279,71	12%	R\$ 77.702.845,36	R\$ 4.128.565,65
2022	25.539	R\$ 77.253.526,08	14%	R\$ 85.165.059,46	R\$ 7.911.533,38
2023	23.464	R\$ 81.116.202,38	16%	R\$ 93.178.647,48	R\$ 12.062.445,10
2024	21.118	R\$ 85.171.988,30	18%	R\$ 101.780.652,73	R\$ 16.608.663,43
2025	18.478	R\$ 89.430.563,52	20%	R\$ 111.009.911,04	R\$ 21.579.347,52
Total em 5 anos		R\$ 406.546.560,00	-	R\$ 468.837.115,73	R\$ 62.290.555,73

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1255,68; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00.

5.2 Cenário alternativo- dados SABEIS (demanda aferida)

No cenário alternativo que considerou os dados de demanda aferida advindos do SABEIS, foi verificado um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso de paricalcitol de R\$ 1.600.202,28 no primeiro ano, e R\$ 48.596.855,50 ao final de cinco anos (tabela 2).

Tabela 2 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do paricalcitol (Cenário SABEIS).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 86.938.486,13	15%	R\$ 88.538.688,40	R\$ 1.600.202,28
2022	27.135	R\$ 91.286.039,52	16%	R\$ 94.754.518,27	R\$ 3.468.478,85
2023	25.140	R\$ 95.850.341,50	18%	R\$ 103.247.579,23	R\$ 7.397.237,73
2024	17.598	R\$ 100.642.829,98	23%	R\$ 118.267.679,09	R\$ 17.624.850,11
2025	18.478	R\$ 105.674.942,88	23%	R\$ 124.181.029,44	R\$ 18.506.086,56
Total em 5 anos		R\$ 480.392.640,01	-	R\$ 528.989.495,51	R\$ 48.596.855,50

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1255,68; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00.

5.3 Cenário alternativo - dados da SBN (epidemiológico)

A tabela 3 mostra o impacto orçamentário do cenário epidemiológico sem a ampliação do uso e com a ampliação do uso de paricalcitol em 1 a 5 anos. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol será de R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, e de R\$ 62.290.555,73 ao final de cinco anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento do HPTS à DRC na população em diálise com o uso de análogos de vitamina D com a ampliação do uso do paricalcitol (Cenário Epidemiológico).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 73.574.279,71	12%	R\$ 77.702.845,36	R\$ 4.128.565,65
2022	25.539	R\$ 77.253.526,08	14%	R\$ 85.165.059,46	R\$ 7.911.533,38
2023	23.464	R\$ 81.116.202,38	16%	R\$ 93.178.647,48	R\$ 12.062.445,10
2024	21.117	R\$ 85.171.988,30	18%	R\$ 101.780.652,73	R\$ 16.608.663,43
2025	18.478	R\$ 89.430.563,52	20%	R\$ 111.009.911,04	R\$ 21.579.347,52
Total em 5 anos		R\$ 406.546.560,00	-	R\$ 468.837.115,73	R\$ 62.290.555,73

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1255,68; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.376,00.

Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol no SUS estará entre **R\$ 1.600.202,28** e **R\$ 4.128.565,65** no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABELIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ **48.596.855,50** a **R\$ 62.90.555,73** a depender do cenário considerado.

6. LIMITAÇÕES

A principal limitação do estudo realizado diz respeito à estimativa da população-alvo, a qual foi estimada baseando-se em dados de registros da SBN. Embora existam dados epidemiológicos sobre a população em diálise, com HPTS à DRC e com níveis de PTH, cálcio e fósforo acima do alvo, são dados estimados, baseados em registros, os quais podem estar superestimados, considerando que aproximadamente 40% dos centros brasileiros de diálise participaram do

Censo de 2020, sendo a maioria deles acadêmicos. Essa hipótese é fortalecida quando comparamos os dados epidemiológicos da SBN com os dados reais do DAF, os quais são 20% inferiores aos dados relatados pela SBN, porém próximos aos dados do SABEIS.

Tendo em vista que o calcitriol intravenoso foi descontinuado em 2021, mesmo sem a ampliação do uso do paricalcitol, considerou-se que os pacientes migraram para o paricalcitol, levando ao aumento das estimativas dos custos com o medicamento, pois a população em uso aumentaria de 4,9% para 9,3%.

Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão prevista nos três cenários foi definida por meio de pressupostos relacionados à provável utilização futura do paricalcitol no SUS, sendo ainda muito incerta. Por fim, outra limitação da AIO é o não conhecimento do número de pacientes com contraindicação ao uso do paricalcitol e a não obtenção do número de pacientes em uso de calcitriol pelo DAF ou SABEIS, já que a droga também é dispensada para outros CID.

7. REFERÊNCIAS

1. da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 04/107/2021.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
4. Ferre, F.; de Oliveira, G. L. A.; de Queiroz, M. J. & Gonçalves, F. (2020), Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS, in SBCAS 2020.

