

À CONITEC

Referente à Consulta Pública CONITEC/SECTICS nº 56

PCDT - Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica e Hipoparatiroidismo

Consulta pública CONITEC: exclusão de medicamentos

Órgão: Ministério da Saúde

Setor: Coordenação de Incorporação de Tecnologias

Abertura: 09/09/2024

Encerramento: 30/09/2024

Alfacalcidol

Com relação ao alfacalcidol, no SIGTAP, o medicamento é dispensado para duas indicações: tratamento de DMO-DRC e de hipoparatiroidismo. No entanto, desde 2017, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DMO-DRC não faz menção ao medicamento alfacalcidol como alternativa terapêutica. Pela informação dada para a sua exclusão, há baixa utilização no Brasil e, em contrapartida há disponível pelo SUS, o calcitriol para uso via oral e paricalcitol para uso intravenoso, ambos de mesma classe farmacológica e efetivos para o tratamento do DMO-DRC, inclusive um deles com menor custo (calcitriol vs. alfacalcidol e paricalcitol).

No que diz respeito ao PCDT vigente de hipoparatiroidismo (2016), alfacalcidol ainda consta como recomendado, assim como preconizam as sociedades internacionais de endocrinologia.

A série histórica de dispensação no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do SUS demonstra a sua baixa utilização. Por esses motivos acima explicitados, foi solicitada a exclusão do alfacalcidol no âmbito do SUS.

Essa exclusão, portanto, *aparentemente*, não causará nenhum prejuízo na linha de cuidado do paciente renal crônico com DMO, definida nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, desde que a dispensação da medicação via oral (calcitriol) não sofresse interrupções, mas a realidade é que há uma frequência preocupante de desassistência no que se refere à dispensação de calcitriol e paricalcitol, segundo dados recentes da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), que já foram

submetidos para publicação pelo seu Departamento de DMO-DRC no *Brazilian Journal of Nephrology* (BJN). Esse censo, já finalizado, dá conta que, aproximadamente 15% dos centros de diálise referem dificuldades de acesso ao calcitriol, e 23% aludem problemas de acesso para obtenção do paricalcitol, o que mostra a heterogeneidade do nosso país, que é continental, e com inúmeras disparidades.

Assim, a SONESP recomenda que o Ministério da Saúde tenha um olhar global para que os mais vulneráveis não sejam justamente aqueles mais atingidos por essa medida.

Dessa forma, nossa recomendação é que o alfacalcidol deve ser mantido e um trabalho educativo conjunto envolvendo o MS, ANVISA e VISAS estaduais deve ser conduzido em parceria com a Sociedade Brasileira de Nefrologia e com suas regionais, para que o nefrologista saiba que há um substituto para o calcitriol, com a mesma eficácia terapêutica e disponibilidade no SUS. Deste modo, podemos contribuir para diminuir essas interrupções de tratamento que expõem os pacientes renais crônicos com doença mineral óssea a riscos desnecessários. Outra razão para a continuidade do alfacalcidol é sua apresentação via oral de 1 mcg, o que reduz a quantidade de comprimidos por dose em comparação ao calcitriol (0,25 mcg). Um exemplo claro, no qual o uso do alfacalcidol é vantajoso, ocorre nos quadros clínicos de fome óssea que se seguem após a cirurgia de paratireoidectomia e em casos de hipoparatiroidismo prolongados pós paratireoidectomia. Essas indicações, que são clássicas, serão motivo de uma nota técnica do Departamento DMO-DRC da SBN para alertar e educar a comunidade de profissionais em Nefrologia.

Ressalte-se que calcitriol e alfacalcidol foram colocados na “WHO Model List of Essential Medicines for adults and for children em abril de 2023”, indicação esta de inúmeras subscrições favoráveis ao 24th WHO Expert Committee on the Selection and use of Essential medicines, World Health Organization, Geneva, Switzerland e, como medicamentos essenciais, devem ser criteriosamente excluídos, quando de fato, essa medida não se constituirá em malefício.

Recomendação: Não exclusão e associar essa medida à processo educativo de conscientização dos nefrologistas.

Hidróxido de alumínio (HA)

Somos de parecer favorável à exclusão dessa medicação no PCDT de DMO-DRC e concordamos com a exposição de motivos apresentada pela CONITEC e com sua conclusão:

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

A toxicidade do alumínio é incomum nos dias de hoje porque o alumínio é removido eficazmente da água utilizada para diálise e porque os ligantes de fosfato que não contêm alumínio estão disponíveis. Atualmente, a toxicidade do alumínio está limitada a: a) pacientes em hemodiálise em países com recursos limitados, onde são ocasionalmente utilizados ligantes de fosfato à base de alumínio; b) pacientes nos quais ocorre contaminação infrequente do dialisato; e c) pacientes com exposições ambientais incomuns.

Segundo artigo publicado no *Brazilian Journal of Nephrology*, a prevenção da intoxicação óssea por alumínio é composta por medidas de redução da exposição do paciente a fontes deste metal, como **não prescrever quelante de fosfato à base de alumínio em pacientes com DRC moderada, avançada ou em diálise**, evitar a prescrição de medicamentos com alumínio em sua composição, em especial em formulações intravenosas, e manter baixa a concentração de alumínio na água tratada para hemodiálise (< 3 µg/L).

Recomendação: No contexto da DMO-DRC, a SONESP é favorável a essa exclusão.

Bibliografia consultada:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international supplements*, 7(1), 1–59.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Coordenação de gestão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/Relatorioderecomendacao_PCDDMODRC_FINAL.pdf>. 2022.

Saha S, Sreenivas V, Goswami R. Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 16;106(7):2092-2102. doi: 10.1210/clinem/dgab114. PMID: 33616655.

Application for Inclusion of Calcitriol (1,25-dihydroxy-cholecalciferol) and alfacalcidol (1 α -calcidol) in the WHO Model List of Essential Medicines for adults and for children (April 2023). Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2023-eml-expert-committee/applications-for-addition-of-new-medicines/a2_alfacalcidol-calcitriol.pdf?sfvrsn=578430ad_4. Acesso em 10 de setembro de 2024.

Soma Saha, Ravinder Goswami, Auditing the Efficacy and Safety of Alfacalcidol and Calcium Therapy in Idiopathic Hypoparathyroidism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 4, April 2019, Pages 1325–1335, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02228>

Christodoulou, M., Aspray, T.J. & Schoenmakers, I. 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. *Calcif Tissue Int* **109**, 157–178 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00844-1>

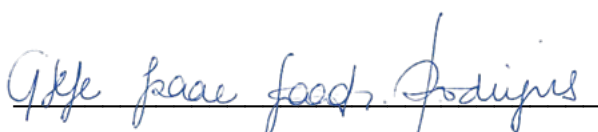
Análise de custo-efetividade do paricalcitol intravenoso vs. calcitriol oral no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. Disponível em: *Braz. J. Nephrol.* 45 (1); Jan-Mar 2023: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0049pt>. Acesso em 10 de setembro de 2024.

Seidowsky A, Dupuis E, Druke T, Dard T, Massy ZA, Canaud B. Aluminic intoxication in chronic hemodialysis. A diagnosis rarely evoked nowadays. Clinical case and review of the literature. *Nephrol Ther.* 2018 Feb;14(1):35-41. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.04.002>

Carbonara CEM, Reis LMD, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies –

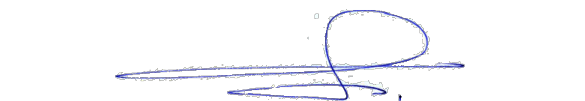
REBRABO. *Braz J Nephrol.* 2020 Jan 20;42(2):138-46. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0045>

Diretriz de intoxicação óssea por alumínio. *Braz. J. Nephrol.* 43 (4 Suppl 1); 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S110>. Acesso em 10 de set. de 24.



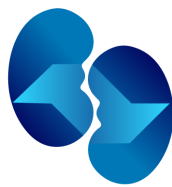
Profa. Dra. Cibele Isaac Saad Rodrigues

Diretora Científica da SONESP



Prof. Dr. Rodrigo Bueno de Oliveira

Diretor do Depto. de DMO-DRC da SBN



SONESP

Sociedade de Nefrologia
do Estado de São Paulo

Prof. Dr. Lúcio Roberto Requião Moura

Presidente da SONESP