

À CONITEC

Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 05/2025 - Ciclossilicato de zircônio sódico (CZS) para tratamento da hiperpotassemia (hiperK⁺) grave em pacientes com doença renal crônica (DRC)

Órgão: Ministério da Saúde

Setor: MS - Coordenação de Incorporação de Tecnologias

Status: Ativa

Abertura: 16/01/2025

Encerramento: 04/02/2025

Demanda do Laboratório Astra Zeneca: Incorporação ciclossilicato de zircônio sódico (Lokelma®) para prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5.

PARECER DA SONESP – Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo

ELABORADO POR: Cibele Isaac Saad Rodrigues, Alexandre Minetto Brabo e Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves

INTRODUÇÃO

A hipercalemia (hiperK⁺) é uma anormalidade eletrolítica comum em pacientes com doença renal crônica (DRC) e injúria renal aguda (IRA). É causada principalmente pela redução da excreção renal de K⁺, mas também está associada ao uso de medicamentos, dieta rica em K⁺, alterações na função tubular renal e mecanismos que causam alteração no deslocamento transcelular, como ocorre na acidose metabólica e na hiperglicemia.^{1,2}

A hiperK⁺ é definida como um nível sérico ou plasmático de K⁺ acima dos limites superiores considerados normais, geralmente superior a 5,0 mEq/L a 5,5 mEq/L. Pode ser classificada em hiperK⁺ leve, moderada e grave. Embora a hiperK⁺ leve seja geralmente assintomática, níveis elevados de K⁺ podem repercutir negativamente na manutenção dos potenciais de membrana em repouso e, conseqüentemente, no funcionamento neuromuscular. Essa

condição pode determinar o aparecimento de arritmias cardíacas potencialmente fatais, fraqueza e até paralisia de músculos esqueléticos, além de instabilidade hemodinâmica.^{1,2}

Os sintomas e sinais habitualmente aparecem em níveis mais elevados, 6,5 mEq/L a 7 mEq/L, mas a taxa de alteração é mais importante do que o valor numérico. Pacientes com hiperK⁺ crônica podem ser assintomáticos em níveis elevados, enquanto pacientes com alterações agudas e importantes de K⁺ podem desenvolver sintomas graves em níveis mais baixos.^{1,2}

Como opção terapêutica, no mercado nacional há disponíveis as resinas de troca iônica, medicações capazes de remover K⁺ do organismo através da troca por outro íon (sódio, hidrogênio ou cálcio, dependendo da medicação). Como exemplos, temos o ciclossilicato de zircônio sódico (Lokelma®) e o poliestireno sulfonato de cálcio (disponíveis no Brasil com as marcas Calnate® e Sorcal®). Este último fármaco, apesar de amplamente utilizado, possui características indesejáveis, como palatabilidade desagradável e poder causar obstipação, além de outros sintomas gastrointestinais. Isso reduz sua tolerabilidade e, conseqüentemente, a adesão ao tratamento. Na literatura encontram-se, inclusive, vários relatos de necrose colônica com essas resinas de troca.^{3,4}

Segundo informação obtida diretamente com o laboratório Pfizer: “O medicamento Sorcal® (poliestirenosulfonato de cálcio) teve seu registro cancelado, sendo assim, não é mais comercializado.” A Eurofarma tem, no seu portfólio, o Calnate, ao preço de R\$ 35,80 o envelope, o que é superior ao preço proposto pela AZ para o envelope de CZS, que é de R\$ 30,00. O custo do Calnate® foi obtido no site; https://www.farmaqora.com.br/calnate-900mg-com-1-envelopes-de-30g/p?intellibrand_code=285664&id_brand=20&utm_medium=intellibrand-Is&utm_campaign=eurofarma-traffic&utm_source=farma_agora, recomendado como fornecedor pela própria Eurofarma para aquisição.

O ciclossilicato de zircônio sódico (CZS) também é uma resina de troca iônica desenvolvido para o tratamento da hiperK⁺, que pode causar menos efeitos colaterais gastrointestinais. É um composto inorgânico microporoso administrado por via oral, constituído por silício e zircônio, não tem sabor ou odor e não é absorvido sistemicamente ao atravessar o trato gastrointestinal.⁵

Revisão sistemática (RS) com meta-análise da Cochrane de 2020, mediante a expansão das opções de tratamento disponíveis, revisou as evidências de eficácia e tolerabilidade de todas as resinas de troca de K⁺ utilizadas em pessoas com DRC. As conclusões dos autores foram que os estudos disponíveis, até então, tinham baixa certeza da evidência e nenhum estudo foi identificado em crianças até 2020, e ressaltaram que também não foram concebidos para medir os efeitos do tratamento nos desfechos, tais como arritmias cardíacas ou sintomas gastrointestinais importantes.⁶ Não encontramos atualizações dessa RS.

O CZS, cujo nome comercial é Lokelma®, motivo desta consulta pública, é utilizado no tratamento da hiperK⁺ em pacientes com DRC, incluindo aqueles em hemodiálise (HD). Este medicamento atua como um ligante de K⁺, não absorvível, capturando íons de K⁺ no trato gastrointestinal em troca de íons de hidrogênio e sódio, aumentando assim a excreção fecal de K⁺ e reduzindo os níveis séricos deste íon.^{7,8} Seu efeito máximo ocorre em uma hora, podendo durar até três horas, o que sugere a possibilidade do seu uso na hiperK⁺ aguda.⁸

Não há no SUS nenhuma medicação disponível para o controle da hiperK⁺, sequer bicarbonato de sódio visando o controle da acidose metabólica, distúrbio ácido-básico comum na DRC e IRA, que se acompanha de hiperK⁺ devido ao deslocamento do K⁺ do compartimento intra para o extracelular.

PREVALÊNCIA

A prevalência de hiperK⁺ varia entre os diferentes estudos disponíveis, dependendo do estágio da DRC, presença de comorbidades e/ou de fatores de risco e medicações concomitantes.^{9,10,11}

Estima-se que 3,7 milhões de adultos nos EUA tinham hiperK⁺ em 2014, e esta taxa de prevalência aumentou desde 2010. Em pacientes com DRC e/ou insuficiência cardíaca (IC), a prevalência anual de hiperK⁺ foi de 6,35% em 2014, e cerca de metade (48,43%) de todos os pacientes com hiperK⁺ têm DRC e/ou IC.¹²

Um outro estudo de base populacional realizado na Suécia mostrou que a hiperK⁺ ocorreu em 7% da população, com uma taxa de recorrência de 35,7%.¹³

A prevalência de hiperK⁺, quando considerado K⁺ sérico $\geq 6,0$ mEq/L), foi avaliada por meio do Censo Brasileiro de Diálise (CBD) em Julho de 2019, por meio de uma pesquisa *online* de participação voluntária, na qual foram convidados todos os centros de diálise registrados na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Aproximadamente um terço (n=263 de 805) das clínicas de diálise brasileiras participaram. A prevalência de hiperK⁺ foi de 16,1% (n=7.457 de 46.193; IC95%=15,8-16,5%), e variou de 12,1% na região Norte a 18,7% no Nordeste.¹⁴

Com essa alta prevalência de hiperK⁺, se faz necessário saber as causas e atacá-las, porque esse distúrbio eletrolítico pode ensejar a morte de pacientes com DRC em tratamento ambulatorial ou em diálise.

SINTOMAS, SINAIS CONSEQUENTES À HIPERPOTASSEMIA (HiperK⁺)

A hiperK⁺ é frequentemente associada a condições como insuficiência renal (aguda e crônica), *diabetes mellitus* (especialmente na presença de hipoaldosteronismo hiporreninêmico), e com o uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como inibidores da ECA (IECA), bloqueadores dos receptores AT1 (BRA) da angiotensina II e

antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM). Em pacientes com DRC, a hiperK⁺ está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares (CV) adversos e arritmias.^{15,16,17}

Os sintomas de hiperK⁺ podem variar de leves a moderados, tais como, sintomas do trato gastrointestinal (diarreia, náuseas e vômitos), insuficiência respiratória, dores abdominais e musculares fraqueza e paralisia flácida progressivas. Sintomas graves incluem arritmia cardíaca, parada cardíaca em diástole e morte súbita. A hiperK⁺ se configura como distúrbio eletrolítico associado a maior risco de hospitalização e até de morte. Os sinais eletrocardiográficos iniciais incluem ondas T apiculadas, seguidas por alargamento do complexo QRS e, em casos graves, um padrão de onda senoidal que pode evoluir para assistolia.^{15,16}

Estudos populacionais indicam que a hiperK⁺ está associada a piores desfechos de saúde a longo prazo, incluindo aumento da mortalidade e falência renal, independentemente de outros fatores de risco estabelecidos.¹⁸ Em pacientes com doenças cardiometabólicas, o que é extremamente comum em DRC, a hiperK⁺ pode levar a um aumento do risco de eventos CV, disfunção renal e mortalidade.¹⁹

EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DO CZS

O estudo HARMONIZE, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, demonstrou que o CZS é eficaz na redução dos níveis de K⁺ para a faixa normal (habitualmente >3,5 a 3,8 a 5,0 mEq/L) em pacientes com hiperK⁺, com uma redução significativa observada dentro de 24 a 48 horas após o início do tratamento. Além disso, o medicamento manteve níveis normais de K⁺ durante um período de 28 dias em comparação com o placebo.²⁰

Outro estudo publicado no *The New England Journal of Medicine* também confirmou a eficácia do CZS em reduzir rapidamente os níveis de K⁺ e manter a normoK⁺ durante a fase de manutenção do tratamento.²¹ A segurança do CZS foi comparável ao placebo, embora a incidência de edema tenha sido maior em doses mais elevadas.²¹

CZS é aprovado pelo rigoroso FDA para o tratamento da hiperK⁺ em adultos nos Estados Unidos, mas não deve ser utilizado como tratamento de emergência, com risco de vida, devido ao seu início de ação mais lento que outras opções.⁷ A tolerabilidade do medicamento é geralmente boa, com um perfil de segurança consistente em tratamentos de curto e longo prazo.⁷

Também foi aprovado pela agência europeia de medicamentos (EMA), conforme disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_en.pdf.

Em pacientes com DRC não dialítica, o CZS também demonstrou ser eficaz na manutenção da normoK⁺, mesmo quando os pacientes seguem dietas ricas em potássio, como dietas à base de plantas.²²

Um estudo de fase 3, de 12 meses de seguimento, incluiu 751 participantes, dos quais 746 (99%) alcançaram normoK⁺ durante a fase de correção (potássio sérico médio =4,8 mmol/L; IC 95%, 4,7 a 4,8) e entraram na fase de manutenção; 466 (63%) participantes completaram o ensaio. Os participantes eram predominantemente brancos, homens e idade ≥65 anos; 74% tinham TFG_e<60 ml/min por 1,73 m² e 65% usavam inibidores do SRAA. O tempo médio de uso do CZS foi de 286 dias. A dose média diária de CZS foi de 7,2 g. Durante os meses 3-12, o K⁺ sérico médio foi de 4,7 mmol/L (IC 95%, 4,6 a 4,7); valores médios de K⁺ sérico ≤5,1 e ≤5,5 mmol/L foram alcançados por 88% e 99% dos participantes, respectivamente. Dos 483 em uso de inibidores do SRAA no início do estudo, 87% continuaram ou tiveram sua dose aumentada; 11% descontinuaram. Entre 263 participantes virgens de inibidores do SRAA, 14% iniciaram terapia. No geral, 489 (66%) participantes sofreram eventos adversos durante a fase de manutenção e 22% sofreram um evento adverso grave. De oito (1%) mortes, nenhuma foi considerada relacionada ao CZS. Nove (1%) e 34 (5%) participantes apresentaram K⁺ sérico <3,0 e 3,0-3,4 mmol/L, respectivamente. Assim, após atingir a normoK⁺, o CZS uma vez ao dia foi associado à manutenção desse status, sem alterações substanciais nos inibidores do SRAA por ≤12 meses.²³

O estudo da Astra Zeneca, que incluiu desfechos, intitulado: *Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Arrhythmia-related Cardiovascular Outcomes in Participants on Chronic Hemodialysis With Recurrent Hyperkalemia* (DIALIZE-Outcomes) deve ter seus resultados liberados em breve e está registrado no *Clinical Trials* em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04847232>.²⁴

Outro estudo de desfecho comparando CZS com Patiromer (um polímero sem sódio ligante de K⁺) está registrado no *Clinical Trials* em <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05347693>, mas ainda está em fase de recrutamento.

SEGURANÇA DO CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO

Em comparação com placebos inertes, os efeitos adversos do CZS são, em geral, leves, manejáveis e bem tolerados.

No estudo HARMONIZE-Global²⁵, o SZC foi geralmente bem tolerado, com baixa incidência de eventos adversos (EA) graves e EA que levaram à descontinuação. Os EA mais comuns durante a fase de manutenção foram edema relacionado a medicamentos (Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities = SQM) e constipação. Eventos de edema SQM foram relatados em 15 pacientes (15,2%) no grupo SZC 10 g e 5 (5,1%) no grupo SZC 5 g durante a fase de manutenção. Todos esses eventos foram leves ou moderados e nenhum paciente foi hospitalizado por insuficiência cardíaca. Além disso, esses eventos de edema foram clinicamente administráveis, com a maioria dos pacientes (16/20; 80%) tendo se recuperado ou estava se recuperando na última visita do estudo, seja sem tratamento específico ou continuando,

aumentando ou iniciando um diurético de alça, com ou sem descontinuação do SZC. A constipação ocorreu em nove pacientes (9,1%) no grupo de 10 g, um paciente (1,0%) no grupo de 5 g e nenhum paciente no grupo de placebo. Esses eventos foram leves ou moderados e nenhum levou à descontinuação do tratamento do estudo.²⁵

POSSIBILIDADE DE MANUTENÇÃO DE BLOQUEADORES DO SRAA

Com base nas evidências disponíveis, o CZS é uma boa opção para o manejo da hiperK⁺, especialmente em pacientes com condições crônicas como DRC, *diabetes mellitus* e insuficiência cardíaca (IC), que frequentemente enfrentam desafios no controle dos níveis de K⁺ devido ao uso praticamente obrigatório de inibidores do SRAA, medicamentos indispensáveis para o controle pressórico; melhora da IC, da proteinúria, da hipertrofia vascular e do ventrículo esquerdo, entre outros efeitos pleiotrópicos.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA), bem como os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) são armas poderosas modificadoras de doenças renais e CV e seu uso é limitado pela dificuldade de controle de K⁺ nesses pacientes.^{26,27,28} Essa é a principal razão para que a SONESP recomende a incorporação de CZS. Além disso, destacamos sua eficácia na diminuição dos níveis séricos de K⁺, a facilidade de diluição e seu uso é oral com boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais em comparação aos disponíveis).

Apontamos alguns estudos que mostram a necessidade de manutenção dos inibidores do SRAA para prevenção de desfechos CV e renais.

- a) Estudo realizado em 5728 pacientes (média de idade de 76 anos), 13,5% descontinuaram medicamentos que inibem o SRAA após 3 meses do início da hiperK⁺. Durante a mediana de 2 anos de acompanhamento, 29,7% tiveram o desfecho composto primário (15,5% com declínio $\geq 40\%$ da TFGe, 2,8% em diálise ou transplante renal, 18,4% de mortalidade por todas as causas). Os pacientes que descontinuaram o SRAA tiveram uma mortalidade por todas as causas mais alta em comparação com aqueles que continuaram o SRAA (26,7% vs. 17,1%), mas não tiveram diferenças nos desfechos renais, eventos CV e recorrência de hiperK⁺. A descontinuação do SRAA foi associada a um maior risco de desfecho composto de mortalidade renal ou por todas as causas (razão de risco ajustada [HR] 1,21, IC 95%: 1,06, 1,37) impulsionado principalmente pela mortalidade por todas as causas (aHR: 1,34, IC 95%: 1.14, 1.56). Ou seja, a descontinuação do SRAA após hiperK⁺ foi associada à piora da mortalidade, o que pode comprovar os benefícios da continuação do SRAA entre pacientes com DRC.²⁹
- b) Outro estudo espanhol de coorte retrospectivo, observacional, de base populacional, identificou 77.089 indivíduos com idade ≥ 55 anos com condições crônicas que receberam

prescrição de inibidores do SRAA entre 2015 e 2017. Avaliou-se a interação entre anormalidades de K^+ sérico, manejo de SRAA e suas associações com desfechos clínicos, ajustando para possíveis fatores de confusão, incluindo fatores socioeconômicos, condições médicas e níveis de K^+ . A prevalência de hiper K^+ em um ano (definida como K^+ sérico $>5,0$ mmol/L) foi de 17,8%. O uso de inibidores do SRAA foi reduzido em 16,1% desses 13.673 pacientes com níveis de K^+ . Os fatores associados a uma maior probabilidade de redução/descontinuação após o desenvolvimento de hiper K^+ incluíram idade avançada, função renal prejudicada, níveis mais elevados de K^+ e hospitalizações anteriores. A redução/descontinuação da dose foi associada a um risco aumentado de hospitalização (taxa de risco [HR] ajustada 1,16, intervalo de confiança [IC] de 95% 1,10-1,21) e com aumento da mortalidade (HR 1,60, IC 95% 1,56- 1,84). Embora se trate de estudo observacional, esses achados ressaltam a importância de prevenir circunstâncias que possam levar à redução da titulação de inibidores do SRAA, como a hiper K^+ , bem como prevenir hospitalizações e mortalidade, para garantir seus benefícios.³⁰

- c) Em outro estudo observacional recente, foram incluídos 15.488 americanos e 6.020 japoneses. Antes do episódio de hiper K^+ , 59% (EUA) e 27% (Japão) dos pacientes atingiram $> 50\%$ da dose alvo de inibidores do SRAA. Após o episódio de hiper K^+ , 33% (EUA) e 32% (Japão) dos pacientes não receberam uma nova prescrição de inibidores do SRAA. O risco de desfecho cardiorrenal em 6 meses foi maior em pacientes que descontinuaram ou reduziram a titulação vs. aqueles que mantiveram ou aumentaram a dose tanto nos EUA (17,5, 18,3 e 10,6%; $p < 0,001$) quanto no Japão (19,7, 20,0 e 15,1%).³¹
- d) Em estudo observacional de Johnson et al., entre 82.732 pacientes incluídos, 7.727 (9,34%) desenvolveram hiper K^+ , e suas principais características incluíram pessoas mais idosas, mais propensas a ter doença coronariana, DRC e diabetes ($P < 0,001$ para todos). O risco cumulativo de cinco anos do desfecho primário foi maior em pacientes que desenvolveram hiper K^+ (63,9%; IC 95%: 62,8% -65,1%) vs. não (37,2%; IC 95%: 36,8% - 37,6%). O risco cumulativo de cinco anos de visita ao pronto-socorro ou hospitalização por hiper K^+ foi de 15,6% (14,7% -16,6%) para pacientes com vs. 2,7% (IC 95%: 2,6-2,9) sem hiper K^+ , aumentando para 25,9% (IC 95%: 22,4-29,9) para pacientes com hiper K^+ grave ($K^+ > 6,0$ mEq/dL). Os pacientes que apresentaram hiper K^+ tiveram maior probabilidade (34,4%) do que os pacientes que não apresentaram (29,2%) de desintensificar a terapia com inibidores do SRAA ($P < 0,001$). O risco cumulativo de 5 anos do desfecho primário foi maior em pacientes que reduziram a dose de inibidores do SRAA (50,4%; IC 95%: 48,5% -52,4%) ou interromperam completamente essa terapia (49,3%; IC 95%: 48,5% - 50,1%), em comparação com pacientes que continuaram a terapia com inibidores do

SRAA (36,1%; IC 95%: 25,7-36,5). Achados semelhantes foram observados em análises multivariadas e para componentes individuais do desfecho primário. Os autores concluíram que a hiperK⁺ é uma complicação comum da terapia com inibidores do SRAA e está associada a um risco aumentado de múltiplos desfechos adversos. Pacientes que têm seus medicamentos desintensificados ou descontinuados após um evento hipercalêmico apresentam maior incidência de eventos CV, disfunção renal e morte, o que é altamente indesejável.¹⁹

O QUE DIZ O KDIGO (KIDNEY DISEASES IMPROVING GLOBAL OUTCOMES) 2024?

As Diretrizes Práticas do KDIGO 2024³² para Avaliação e Tratamento da DRC fornecem uma abordagem abrangente para o manejo da hiperK⁺ nesses pacientes. Para hiperK⁺ não emergente, a diretriz enfatiza uma abordagem sistemática que inclui corrigir fatores de risco, como a acidose metabólica grave, e igualmente aponta para o papel da dieta e dos medicamentos que podem aumentar o K⁺.

Farmacologicamente, o uso de agentes ligantes de potássio, como o CZS é recomendado. Foi demonstrado que esses medicamentos controlam efetivamente os níveis séricos de K⁺, permitindo o uso continuado de inibidores do SRAA, que são cruciais para retardar a progressão da DRC e reduzir a mortalidade cardiovascular.^{33,34} A diretriz do KDIGO³², assim como os pesquisadores nacionais e internacionais, desencoraja a redução da titulação ou descontinuação dos inibidores do SRAA devido à hiperK⁺, pois esses medicamentos proporcionam benefícios significativos em termos de desfechos renais e cardiovasculares.^{34,35,36}

A diretriz KDIGO 2024³² defende, na verdade, uma abordagem multifacetada para o manejo da hiperK⁺ na DRC, equilibrando modificações dietéticas, intervenções farmacológicas e a manutenção de terapias essenciais, como os inibidores do SRAA, para diminuição de desfechos duros dos pacientes. E essa é também a recomendação que a SONESP endossa.

CONCLUSÕES

A SONESP, em sua análise clínica, é favorável a incorporação de CZS no SUS, assim como de outros fármacos que possam auxiliar os médicos nefrologistas a cuidar melhor dos pacientes renais crônicos, mas enfatiza que o tratamento da hiperK⁺ deve ser amplo, incluindo medidas dietéticas implementadas com o auxílio de um profissional de nutrição, em ambulatórios especializados, além da correção de fatores potencialmente reversíveis como o uso de medicamentos que aumentam o K⁺ sérico e possam ser suspensos, bem como a reversão de acidose metabólica, quando presente. Diuréticos de alça podem e devem ser utilizados enquanto

houver função renal residual, o que aumenta potencialmente a excreção de K^+ . O uso de ligantes de K^+ que possibilitem a manutenção de medicações modificadoras de desfechos é desejável.

Do ponto de vista de análise de custo, além dos fatores apontados pela equipe do NATS/UNESP, chamou nossa atenção que as doses de CZS utilizadas para cálculo foram menores do que em outros trabalhos e, pela prevalência internacional e pelos dados nacionais, é improvável que apenas 4% da população com DRC estágio IV e V em tratamento conservador, seja candidata à medicação em algum momento. Mesmo com critérios muito bem estabelecidos, e eles se fazem necessários, o potencial de prescrição será provavelmente maior que isso. Lembramos, entretanto, que se forem estabelecidos critérios muito restritivos, a incorporação da medicação não trará os possíveis resultados em desfechos duros esperados. Essa porcentagem de 4% assumida pela Astra Zeneca talvez possa ser atingida em ambulatórios de tratamento conservador da DRC que contem com profissional nutricionista em todas as consultas, que adapte o cardápio às preferências culturais do paciente e que sejam factíveis considerando sua condição socioeconômica; além de profissionais comprometidos em monitorar e corrigir a acidose metabólica e demais contribuintes à hiper K^+ .

Finalmente, não há dúvidas que o medicamento CZS reduz o nível sérico de K^+ nas pessoas com DRC, deve ser disponibilizado para pacientes com hiper K^+ , com K^+ persistentemente elevado após medidas dietéticas e correção da acidose metabólica, se existente, embora não existam evidências de alta qualidade sobre a prevenção de desfechos duros como morte por todas as causas e morte cardiovascular, hospitalizações, bem como, se é capaz de evitar arritmias cardíacas nas populações de risco como são as pessoas com DRC.

Assim, estudos clínicos randomizados, duplo cegos e controlados, avaliando CZS em desfechos duros, alguns finalizados, outros em andamento ou serão ainda concebidos, são importantes para corroborar que a manutenção de normocalemia com CZS é capaz de prevenir tais eventos.

No entanto, a ausência de um medicamento disponível que possa preservar a prescrição de inibidores de SRAA, sempre que indicados, é uma lacuna a ser preenchida.

REFERÊNCIAS

- 1-Simon LV, Hashmi MF, Farrell MW. Hyperkalemia. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/booK+s/NBK+470284/>

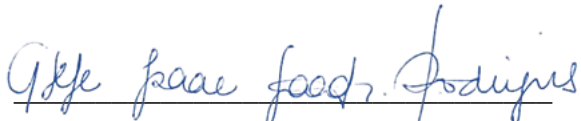
- 2-Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care*. 2015 Nov;21(15 Suppl):s307-15. PMID: 26788745.
- 3-Chan RH, Lin WH. Calcium Polystyrene Sulfonate-Related Colonic Necrosis. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):164. doi: 10.1056/NEJMicm2205643. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36617337.
- 4-Fukushima S, Hagiya H, Honda H, Ishida T, Shoji R, Hasegawa K, Otsuka F. Calcium polystyrene sulfonate-induced rectal ulcer causing *E. coli* native-valve infective endocarditis. *Clin J Gastroenterol*. 2024 Jun;17(3):472-476. doi: 10.1007/s12328-024-01949-4. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38528197; PMCID: PMC11127893.
- 5-Sinnathamby ES, Banh KT, Barham WT, Hernandez TD, De Witt AJ, Wenger DM, Klapper VG, McGregor D, Paladini A, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Kaye AD, Varrassi G. Hyperkalemia: Pharmacotherapies and Clinical Considerations. *Cureus*. 2024 Jan 26;16(1):e52994. doi: 10.7759/cureus.52994. PMID: 38406030; PMCID: PMC10894645.
- 6-Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Strippoli GF. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic Kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 26;6(6):CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2. PMID: 32588430; PMCID: PMC7386867.
- 7-Food and Drug Administration (FDA) apud Dailymed. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=90bf8e28-748d-4e4b-a19f-9cf483370eff>. Accessed in 2025 Jan 18.
- 8-Penland RC, Åstrand M, Boulton DW, Någård M. Population Pharmacodynamic Dose-Response Analysis of Serum Potassium Following Dosing with Sodium Zirconium Cyclosilicate. *Clin Pharmacokinet*. 2024 Apr;63(4):551-560. doi: 10.1007/s40262-024-01360-9. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38504082; PMCID: PMC11052801.
- 9-Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson K+M, Coresh J, Grams ME, Carrero JJ. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 15;245:277-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28735756.
- 10- Karaboyas A, Robinson BM, James G, Hedman K+, Moreno Quinn CP, De Sequera P, Nitta K+, Pecoits-Filho R. Hyperkalemia excursions are associated with an increased risk of mortality and hospitalizations in hemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2020 Dec 14;14(7):1760-1769. doi: 10.1093/ckj/sfaa208. PMID: 34221383; PMCID: PMC8243282.
- 11- Caravaca-Fontán F, Valladares J, Díaz-Campillejo R, Barroso S, Luna E, Caravaca F. Renal potassium handling in chronic Kidney disease: Differences between patients with or

- without hyperkalemia. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020 Mar-Apr;40(2):152-159. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2019.04.011. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31353054.
- 12- Betts K+A, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jun;34(6):971-978. doi: 10.1080/03007995.2018.1433141. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29368958.
- 13- Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, Xu H, Henriksson K+M, Coresh J, Grams ME, Carrero JJ. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 15;245:277-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28735756.
- 14- Nerbass FB, Lima HN, Sesso R, Lugon JR. High prevalence of hyperkalemia in Brazilian chronic dialysis patients and differences across geographic regions. *Braz. J. Nephrol*. 2022;45(1):106-9. <https://www.scielo.br/j/jbn/a/WrwpnrXWqMrZFGvSyXjzfPk/?format=pdf&lang=en>
- 15- Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, Kudenchuk PJ, Kurz MC, Lavonas EJ, Morley PT, O'Neil BJ, Peberdy MA, Rittenberger JC, Rodriguez AJ, Sawyer KN, Berg KM; Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_2):S366-S468. doi: 10.1161/CIR.0000000000000916. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081529.
- 16- Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Dec 1;34(Suppl 3):iii2-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfz206. PMID: 31800080; PMCID: PMC6892421.
- 17- Agiro A, Mu F, Cook E, Greatsinger A, Chen J, Zhao A, Loudon E, Colman E, Desai P, Chertow GM. Hyperkalemia and the Risks of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2025 Jan 7;14(1):e035256. doi: 10.1161/JAHA.124.035256. Epub 2024 Dec 24. PMID: 39719421.
- 18- Mclean A, Nath M, Sawhney S. Population Epidemiology of Hyperkalemia: Cardiac and Kidney Long-term Health Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2022 Apr;79(4):527-538.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.008. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34419518.
- 19- Johnson M, Morrison FJ, McMahon G, Su M, Turchin A. Outcomes in patients with cardiometabolic disease who develop hyperkalemia while treated with a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor. *Am Heart J*. 2023 Apr;258:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2023.01.002. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36642227.
- 20- Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, Roger SD, Yang A, Lerma E, Singh B. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium

- lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 3;312(21):2223-33. doi: 10.1001/jama.2014.15688. Erratum in: *JAMA*. 2015 Feb 3;313(5):526. Dosage error in text. PMID: 25402495.
- 21- Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):222-31. doi: 10.1056/NEJMoa1411487. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415807.
- 22- Avesani CM, Heimbürger O, Rubin C, Sallstrom T, Fåxén-Irving G, Lindholm B, Stenvinkel P. Plant-based diet in hyperkalemic chronic kidney disease patients receiving sodium zirconium cyclosilicate: a feasibility clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2024 Sep;120(3):719-726. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.06.025. Epub 2024 Jul 18. PMID: 39032787; PMCID: PMC11393394.
- 23- Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, von Haehling S, Adler SH, Zhao J, Singh B, Lavin PT, McCullough PA, Kosiborod M, Packham DK; ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun 7;14(6):798-809. doi: 10.2215/CJN.12651018. Epub 2019 May 20. PMID: 31110051; PMCID: PMC6556727.
- 24- Fishbane S, Jadoul M, Dember L, Kovesdy CP, Al-Shurbaji A, Lisovskaja V, Sekar P, Katona B, Guzman N, Herzog C. Evaluation of the effect of sodium zirconium cyclosilicate on arrhythmia-related cardiovascular outcomes in patients receiving chronic haemodialysis with hyperkalaemia: protocol for the multicentre, randomised, controlled DIALIZE-Outcomes study. *BMJ Open*. 2023 May 25;13(5):e071309. doi: 10.1136/bmjopen-2022-071309. PMID: 37230521; PMCID: PMC10230973.
- 25- Zannad F, Hsu BG, Maeda Y, Shin SK, Vishneva EM, Rensfeldt M, Eklund S, Zhao J. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia: the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. *ESC Heart Fail*. 2020 Feb;7(1):54-64. doi: 10.1002/ehf2.12561. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31944628; PMCID: PMC7083449.
- 26- Hoy SM. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalaemia. *Drugs*. 2018 Oct;78(15):1605-1613. doi: 10.1007/s40265-018-0991-6. Erratum in: *Drugs*. 2019 Apr;79(5):591. doi: 10.1007/s40265-019-01097-x. PMID: 30306338; PMCID: PMC6433811.
- 27- Takkar C, Nassar T, Qunibi W. An evaluation of sodium zirconium cyclosilicate as a treatment option for hyperkalemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jan;22(1):19-28. doi: 10.1080/14656566.2020.1810234. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32892634.

- 28- De Nicola L, Ferraro PM, Montagnani A, Pontremoli R, Dentali F, Sesti G. Recommendations for the management of hyperkalemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Intern Emerg Med*. 2024 Mar;19(2):295-306. doi: 10.1007/s11739-023-03427-0. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37775712; PMCID: PMC10954964.
- 29- An J, Zhou H, Ni L, Harrision TN, Wei R, Agiro A, Brahmbhatt YG, Oluwatosin Y, Schilling CG, Sim JJ. Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Secondary to Hyperkalemia Translates into Higher Cardiorenal Outcomes. *Am J Nephrol*. 2023;54(7-8):258-267. doi: 10.1159/000531102. Epub 2023 May 18. PMID: 37231821; PMCID: PMC10623389.
- 30- Jiménez-Marrero S, Cainzos-Achirica M, Monterde D, Vela E, Enjuanes C, Yun S, Garay A, Moliner P, Corbella M, Jovells-Vaqué S, Alcoberro L, Pons-Riverola A, Ramos-Polo R, Morillas H, Gómez-Hospital JA, Comin-Colet J. Serum potassium abnormalities, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor discontinuation, and clinical outcomes in patients with chronic cardiovascular, metabolic, and renal conditions: A population-based analysis. *Eur J Intern Med*. 2024 Jul;125:89-97. doi: 10.1016/j.ejim.2024.03.021. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38548513.
- 31- Kanda, E., Rastogi, A., Murohara, T. *et al*. Clinical impact of suboptimal RAASi therapy following an episode of hyperkalemia. *BMC Nephrol* 2023; 24, 18. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-03054-5>
- 32- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
- 33- Borrelli S, Matarazzo I, Lembo E, Peccarino L, Annoiato C, Scognamiglio MR, Foderini A, Ruotolo C, Franculli A, Capozzi F, Yavorskiy P, Merheb F, Provenzano M, La Manna G, De Nicola L, Minutolo R, Garofalo C. Chronic Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: An Old Concern with New Answers. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 7;23(12):6378. doi: 10.3390/ijms23126378. PMID: 35742822; PMCID: PMC9223624.
- 34- Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jun 28;39(7):1097-1104. doi: 10.1093/ndt/gfae056. PMID: 38425037.
- 35- Fravel MA, Meaney CJ, Nouredine L. Management of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease Using Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors. *Curr Hypertens Rep*. 2023 Nov;25(11):395-404. doi: 10.1007/s11906-023-01265-1. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37747576.

36-Leon SJ, Tangri N. Balancing Hyperkalemia Risks with Clinical Benefits of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors/Mineralocorticoid Receptor Antagonists Blockade: It's Apples and Oranges. *Kidney360*. 2022 May 18;3(8):1442-1444. doi: 10.34067/KID.0000952022. PMID: 36176652; PMCID: PMC9416839.



Profa. Dra. Cibeles Isaac Saad Rodrigues
Vice-presidente da SONESP



Prof. Dr. Alexandre Minetto Brabo
Diretor de Defesa Profissional da SONESP



Profa. Dra. Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves
Presidente da SONESP