

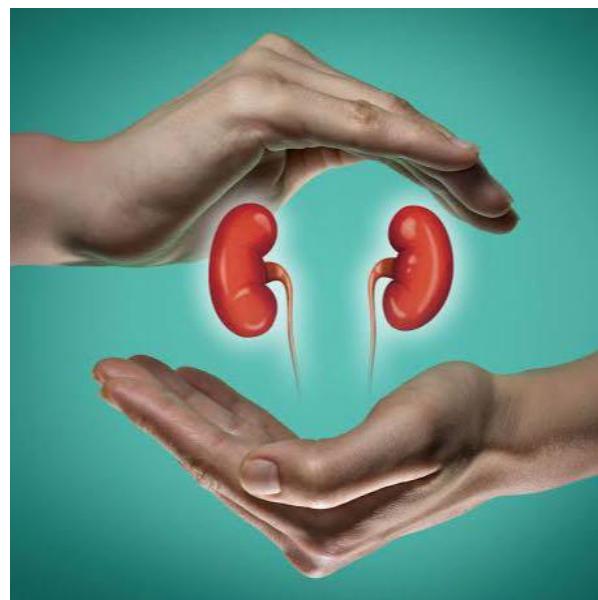


UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC):

**RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE
INVESTIGARAM O CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO
(SZC/LOKELMA) EM ADULTOS COM HIPERCALEMIA NA DOENÇA
RENAL CRÔNICA (DRC): UMA AVALIAÇÃO DA FERRAMENTA ROB 2 DA
COCHRANE.**

MATEUS RODRIGUES CERQUEIRA



Brasília
Novembro 2025.

MATEUS RODRIGUES CERQUEIRA

**RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE
INVESTIGARAM O CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO
(SZC/LOKELMA) EM ADULTOS COM HIPERCALEMIA NA DOENÇA
RENAL CRÔNICA (DRC): UMA AVALIAÇÃO DA FERRAMENTA ROB 2 DA
COCHRANE.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de
Graduação em Farmácia apresentado na
Universidade de Brasília, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharela
em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros de
Souza

BRASÍLIA-DF

2025

MATEUS RODRIGUES CERQUEIRA

**RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE
INVESTIGARAM O CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO
(SZC/LOKELMA) EM ADULTOS COM HIPERCALEMIA NA DOENÇA
RENAL CRÔNICA (DRC): UMA AVALIAÇÃO DA FERRAMENTA ROB 2 DA
COCHRANE.**

Aprovado em: Brasília, 9 de dezembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

Instituição: Universidade de Brasília

Presidente da Banca

Msc. Felipe Ferreira

Instituição: Universidade de Brasília

Co-orientador

Msc Natália Lopes de Freitas

Instituição: Universidade de Brasília

Membro externo

RESUMO

Introdução: A hipercalemia é uma complicação frequente e potencialmente grave em pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles em uso de medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O manejo clínico da hipercalemia depende tanto da compreensão da fisiopatologia renal, incluindo o controle tubular de potássio, o equilíbrio ácido-básico e as alterações estruturais da DRC, quanto da disponibilidade de intervenções farmacológicas eficazes. Entre essas intervenções, destaca-se o ciclossilicato de zircônio sódico (SZC), uma tecnologia recente que tem sido avaliada para incorporação em serviços públicos de saúde. No contexto da produção de evidências rápidas para apoiar decisões de gestão, as revisões rápidas seguem metodologia baseada nas recomendações atualizadas da *Cochrane Rapid Reviews Methods Group*. Este trabalho aplicou a ferramenta RoB 2, recomendada pela Cochrane, para avaliar o risco de viés de um ensaio clínico randomizado relevante (Elsayed *et al.*, 2025), incluído em uma Nota Técnica Revisão Rápida do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS), do Hospital Público Terciário do DF.

Métodos: Foi realizada uma revisão rápida estruturada segundo as diretrizes Cochrane (BMJ, 2024), incluindo formulação de pergunta PICO, busca em bases de dados e avaliação crítica do estudo incluído. O risco de viés foi analisado com a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), utilizando a planilha oficial da Cochrane para julgamento dos cinco domínios: randomização, desvios da intervenção, dados incompletos, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados reportados. Além disso, foram revisados aspectos clínicos fundamentais sobre DRC, equilíbrio do potássio, fisiopatologia da hipercalemia e o mecanismo de ação do SZC, com base em diretrizes KDIGO, *ClinicalKey* e literatura especializada em farmacologia.

Resultados: O ensaio clínico randomizado que avaliou o uso do SZC *versus* SPS no manejo da hipercalemia em pacientes com DRC apresentou baixo risco de viés em todos os domínios da RoB 2, com adequada randomização, adesão satisfatória às intervenções

e mensuração padronizada dos desfechos. Apesar disso, limitações importantes foram identificadas, tais como amostra reduzida ($n=120$), ausência de fase “cross-over”, não mensuração precisa da ingestão dietética de potássio, acompanhamento curto (8 semanas), ausência de quantificação do débito urinário residual e falta de monitoramento sistemático da frequência evacuatória, que pode influenciar a eliminação fecal de potássio. A revisão fisiopatológica evidenciou que alterações tubulares, redução da TFG, acidose metabólica e resistência à aldosterona contribuem para a hipercalemia na DRC, reforçando a relevância clínica de agentes quelantes como SZC e patiromer.

Conclusão: A aplicação da ferramenta RoB 2 demonstrou boa qualidade metodológica do estudo avaliado, sustentando a confiabilidade dos achados sobre a eficácia do SZC no controle da hipercalemia. Contudo, limitações estruturais do ensaio sugerem cautela ao generalizar seus resultados para populações mais amplas ou contextos clínicos distintos. A revisão rápida mostrou-se adequada para subsidiar decisões de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), embora seu uso requeira rigor metodológico e clareza na definição do efeito de interesse. A integração entre evidência clínica, fisiopatologia e análise crítica do risco de viés contribuiu para uma avaliação robusta da tecnologia, apoiando decisões informadas em serviços públicos de saúde.

Palavras-chave: doença renal crônica; hipercalemia; ciclossilicato de zircônio sódico; avaliação de tecnologias em saúde; revisão rápida; RoB 2.

Sumário

1- Introdução:	7
Função Renal e a Fisiologia da Doença Renal Crônica (DRC)	7
Classificação da Doença Renal Crônica (DRC)	8
Fármacos que atuam nos rins	9
A Hipercalemia	10
Manejo farmacológico e não farmacológico da hipercalemia	11
O ciclossilicato de zircônio sódico (SZC)	13
Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) por meio da metodologia de Revisão Sistemática e Notas Técnicas de Revisão Rápida	14
População, Intervenção, Comparador e Desfecho (PICO)	16
Descrição da estrutura conceitual e metodológica da ferramenta RoB 2	17
2- Objetivo Geral:	18
3- Método:	19
Questão estruturada com a estratégia PICO:	19
Estratégia de busca e critério de elegibilidade	19
Seleção dos estudos	19
Análise do risco de viés dos estudos clínicos randomizados incluídos	20
4- Resultados:	20
O efeito de interesse (<i>effect of assignment</i> – ITT, e <i>effect of adhering to the intervention – per-protocol</i>)	22
5- Discussão:	25
6- Conclusão:	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	32
ANEXOS	35
Anexo 1 – Tabela 2: Estratégia de busca nas bases de dados	35
Anexo 2 – Tabela 3: Descrição dos estudos incluídos	37

1- Introdução:

Função Renal e a Fisiologia da Doença Renal Crônica (DRC)

A DRC é uma condição progressiva e irreversível caracterizada pela redução contínua da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou pela presença de albuminúria persistente, refletindo lesão estrutural ou funcional dos rins (KDIGO, 2013; ELSEVIER POINT OF CARE, 2025). Suas principais causas são diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças glomerulares, embora fatores como obesidade, tabagismo e uso prolongado de fármacos nefrotóxicos também contribuam para seu desenvolvimento (KDIGO, 2013; ELSEVIER POINT OF CARE, 2025). O processo fisiopatológico envolve a perda progressiva de néfrons funcionais, levando à hiperfiltração compensatória dos néfrons remanescentes, inflamação, fibrose intersticial e, consequentemente, à deterioração da função renal.

O potássio é o principal cátion intracelular e sua concentração plasmática deve ser rigidamente mantida entre 3,5 e 5,0 mEq/L, pois pequenas variações podem causar alterações graves na excitabilidade neuromuscular e cardíaca (RITTER *et al.*, 2025). O controle do potássio é exercido principalmente pelos rins, que ajustam sua excreção conforme a ingestão dietética, o estado ácido-básico e a ação hormonal (RITTER *et al.*, 2025; NAKHOUL, 2025).

A filtração glomerular remove livremente o potássio plasmático, mas cerca de 90% do K^+ filtrado é reabsorvido nos túbulos proximal e alça de Henle, restando apenas 10% para os túbulos distal e coletor, onde ocorre o ajuste fino da excreção. Nessas regiões, a secreção de potássio pelas células principais é regulada pela bomba Na^+/K^+ -ATPase basolateral e pelos canais apicais de potássio (ROMK e BK), que determinam o fluxo de K^+ para o lúmen tubular (RITTER *et al.*, 2025).

O principal modulador desse processo é a aldosterona, que aumenta a atividade da Na^+/K^+ -ATPase e a expressão dos canais epiteliais de sódio (ENaC), promovendo a reabsorção de Na^+ e secreção de K^+ . Assim, há um acoplamento funcional entre sódio e potássio, e fármacos que interferem nesse eixo, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), antagonistas da aldosterona e diuréticos poupadores de potássio, reduzem a secreção de K^+ e podem induzir hipercalemia (RITTER *et al.*, 2025; BAKRIS *et al.*, 2020; PITT *et al.*, 2021).

Na DRC, a capacidade de excretar potássio é reduzida pela queda da TFG e pela perda de néfrons funcionantes, embora os néfrons remanescentes possam aumentar compensatoriamente a secreção distal de K^+ (NAKHOUL, 2025; SAHA, 2022). Esse mecanismo mantém o potássio sérico em níveis quase normais até os estágios mais avançados, mas torna-se ineficaz diante da redução da aldosterona ou da perfusão distal, favorecendo a instalação da hipercalemia crônica (NAKHOUL, 2025; SAHA, 2022).

Os rins são fundamentais na manutenção do equilíbrio ácido-básico, regulando a excreção de íons hidrogênio (H^+) e a reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-) (GUYTON; HALL, 2021; NAKHOUL, 2025). No túbulo proximal, a anidrase carbônica catalisa a conversão do bicarbonato filtrado, permitindo sua reabsorção, enquanto nas porções distal e coletora, as células intercaladas tipo A secretam H^+ por meio das bombas H^+ -ATPase e H^+/K^+ -ATPase (GUYTON; HALL, 2021; NAKHOUL, 2025).

Esse transporte acoplado entre H^+ e K^+ explica a interdependência entre o equilíbrio ácido-básico e o potássio sérico. Na acidose metabólica, há entrada de H^+ nas células e saída de K^+ , levando à hipercalemia; na alcalose, ocorre o inverso, resultando em hipocalémia (RITTER *et al.*, 2025). Na DRC, a diminuição da excreção de H^+ causa acidose metabólica crônica, que potencializa a hipercalemia e contribui para a disfunção cardiovascular (KATZUNG; VANDERAH, 2021; GUYTON; HALL, 2021).

Ritter *et al.* (2025) destacam, ainda, que a integridade da função tubular distal é essencial para o equilíbrio ácido-básico: quando comprometida, tanto a secreção de H^+ quanto de K^+ é prejudicada. A ocorrência destas duas condições fisiopatológicas explica por que pacientes com DRC avançada frequentemente apresentam acidose metabólica, hipercalemia e resistência à aldosterona (RITTER *et al.*, 2025; GUYTON; HALL, 2021).

Classificação da Doença Renal Crônica (DRC)

A classificação da DRC baseia-se na taxa de filtração glomerular (TFG) e nos níveis de albuminúria (medida como razão entre creatinina e albumina na urina), conforme as diretrizes do KDIGO, variando do estágio 1 ($TFG \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ com evidência de dano renal) ao estágio 5 ($TFG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$), quando geralmente há necessidade de terapia substitutiva renal. O manejo clínico inclui medidas para retardar a progressão da doença, controle rigoroso da pressão arterial e glicemia, redução da proteinúria, e tratamento de dislipidemias, anemia e distúrbios minerais e ósseos (CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025; NAKHOUL, 2025).

Tabela 1: Classificação da Doença Renal Crônica, de acordo com as diretrizes KDIGO:

Categoría (G)	Descrição da TFG	TFG (mL/min/1,73 m ²)	Categoría (A)	Albuminúria (mg/g)	Descrição da Albuminúria
G1	Normal ou aumentada*	≥ 90	A1	< 30	Normal a levemente aumentada
G2	Leve redução	60 – 89	A2	30 – 300	Moderadamente aumentada (<i>microalbuminúria</i>)
G3a	Redução leve a moderada	45 – 59	A3	> 300	Aumentada (<i>macroalbuminúria</i>)
G3b	Redução moderada a grave	30 – 44			
G4	Redução grave	15 – 29			
G5	Falência renal (DRC terminal)	< 15			

Fonte: Elaboração própria, com base na KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

Fármacos que atuam nos rins

Sobre os fármacos que atuam nos rins, é importante destacar aqueles possuem como eventos adversos a hipercalemia ou hipertotassemia, que compõem a classes dos diuréticos poupadore de potássio. Os antagonistas da aldosterona, como espironolactona, eplerenona e finerenona, são diuréticos poupadore de potássio que atuam inibindo competitivamente a ligação da aldosterona ao receptor de mineralocorticoides (MR), localizado nas células principais do túbulo distal e do ducto coletor renal (RITTER *et al.*, 2025). A aldosterona normalmente estimula a expressão dos canais epiteliais de sódio (ENaC) e da Na⁺/K⁺-ATPase, promovendo reabsorção de sódio e secreção de potássio. Quando essa ação é bloqueada, ocorre redução da excreção tubular de potássio e consequente tendência à hipercalemia, especialmente em pacientes com função renal comprometida (GUYTON; HALL, 2021).

Apesar da sua ação diurética, esses fármacos apresentam relevante efeito anti-hipertensivo e cardioprotetor, sendo amplamente utilizados em pacientes com

insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão resistente e hiperaldosteronismo primário ou secundário (RITTER *et al.*, 2025). Além disso, estudos recentes demonstram que a finerenona, um antagonista não esteroidal seletivo do MR, reduz a progressão da DRC e a mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC (BAKRIS *et al.*, 2020; PITT *et al.*, 2021).

Contudo, o bloqueio do MR interrompe o principal mecanismo fisiológico de excreção renal de potássio, o que aumenta o risco de hipercalemia, especialmente quando esses agentes são associados a outros fármacos que também atuam no SRAA, como IECA, BRA, β -bloqueadores, que reduzem a liberação de renina (RANG; DALE, 2020). Essa interação farmacodinâmica pode levar a elevações potencialmente fatais do potássio sérico, sobretudo, em pacientes com DRC, diabetes mellitus ou insuficiência cardíaca avançada. Por isso, recomenda-se monitoramento rigoroso da creatinina e dos eletrólitos plasmáticos durante o tratamento (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNUDSEN, 2021).

Além dos antagonistas da aldosterona clássicos, os bloqueadores dos canais de sódio epiteliais, como amilorida e triantereno, também são diuréticos poupadores de potássio que atuam no mesmo segmento tubular. Ao inibirem diretamente os canais ENaC, reduzem a reabsorção de sódio e, consequentemente, diminuem a secreção luminal de potássio (RITTER *et al.*, 2025). O efeito adverso predominante, compartilhado com os antagonistas do MR, é a hipercalemia, cuja gravidade é proporcional à função renal residual e à presença de outros fármacos hiperpotassêmicos.

Dessa forma, embora os antagonistas da aldosterona exerçam papel fundamental na proteção cardíaca e renal, seu uso clínico requer cautela em pacientes com DRC. A hipercalemia resultante dessa classe farmacológica reflete diretamente o mecanismo de ação intrarrenal, que altera o equilíbrio entre sódio e potássio nos néfrons distais. Tal efeito adverso justifica, em muitos casos, a necessidade de terapias complementares, como o uso de quelantes de potássio, a exemplo do Szc ou do patiromer, que auxiliam na manutenção da normocalemia e permitem a continuidade do tratamento reno e cardioprotetor (WEIR *et al.*, 2015).

A Hipercalemia

A hipercalemia é uma complicação frequente na DRC, especialmente nas fases avançadas, devido à redução da excreção renal de potássio e ao uso de fármacos que interferem no eixo SRAA, como os IECA, os BRA e os antagonistas da aldosterona.

Embora esses medicamentos sejam fundamentais para o controle da hipertensão e da proteinúria, eles aumentam o risco de elevação sérica de potássio. Outras classes, como os Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) e os antidiabéticos em geral, também exigem ajuste de dose conforme o estágio da DRC.

Segundo RITTER *et al.* (2025, pg. 424), “a hiperpotassemia grave é potencialmente fatal”. Além disto, os autores afirmam que:

“...sua prevalência é aumentada em pacientes com insuficiência renal e por fármacos que inibem o eixo renina-angiotensina-aldosterona, amplamente usados para retardar a progressão do comprometimento renal (RITTER *et al.*, 2025, pg. 424).”

A hipercalemia é diagnosticada e monitorada principalmente por meio de avaliação laboratorial do potássio sérico, complementada por exames que ajudam a identificar causas associadas, gravidade e repercussões sistêmicas (CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025). De acordo com CHRONIC KIDNEY DISEASE (2025), o diagnóstico inicial baseia-se na dosagem sérica de potássio, considerando valores acima de 5,0 mEq/L como indicativos de hipercalemia, devendo sempre ser confirmado em amostra repetida para excluir artefatos laboratoriais (como hemólise da amostra).

O documento prevê, ainda, exames laboratoriais para monitoramento de parâmetros que podem ser afetados pela hipercalemia, tais como creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), para avaliar a função renal e identificar deterioração que possa agravar a retenção de potássio, ureia sérica, como marcador adicional da função renal e do estado catabólico, gasometria arterial ou bicarbonato sérico, úteis na detecção de acidose metabólica, sódio e cloro séricos, para avaliar o equilíbrio eletrolítico global e, por fim, a glicemia, especialmente em pacientes tratados com insulina para correção da hipercalemia, a fim de evitar hipoglicemia iatrogênica (CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025).

Além dos exames bioquímicos, o eletrocardiograma (ECG) é parte essencial do diagnóstico e do seguimento, pois a hipercalemia pode causar alterações características, como ondas T apiculadas, alargamento do complexo QRS, bradicardia sinusal e, em casos severos, assistolia (CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025).

Manejo farmacológico e não farmacológico da hipercalemia

O tratamento da hipercalemia visa reduzir rapidamente a toxicidade cardíaca e normalizar os níveis séricos de potássio. A administração intravenosa de cloreto de cálcio

estabiliza a membrana miocárdica, enquanto a combinação de glicose e insulina promove o deslocamento do potássio para o meio intracelular (RITTER *et al.*, 2025). O salbutamol, administrado por via inalatória ou intravenosa, também estimula a captação celular de K⁺, agindo de forma sinérgica com a insulina (RITTER *et al.*, 2025). O bicarbonato de sódio intravenoso pode ser útil quando há acidose metabólica associada, facilitando a troca de H⁺ por K⁺ entre o meio intra e extracelular (RITTER *et al.*, 2025).

A remoção efetiva do excesso de potássio é obtida com o uso de resinas de troca catiônica, como o SPS ou de cálcio, que promovem eliminação intestinal do íon. Recentemente, foram introduzidos agentes de nova geração, como o SZC e o patiromer de cálcio, indicados para pacientes com DRC que necessitam manter o tratamento com bloqueadores do SRAA (RITTER *et al.*, 2025). O SZC destaca-se por seu início de ação rápido (em cerca de uma hora) e capacidade de atuar ao longo de todo o trato gastrointestinal, sendo eficaz inclusive em situações de emergência. No entanto, o uso prolongado de resinas trocadoras deve ser monitorado, pois pode causar efeitos gastrointestinais e alterações eletrolíticas (RITTER *et al.*, 2025).

Além do SZC, outras estratégias terapêuticas são fundamentais no manejo da hipercalemia associada à DRC, especialmente em pacientes que fazem uso de fármacos que bloqueiam o SRAA. As medidas iniciais incluem a restrição dietética de potássio, orientando o paciente a evitar alimentos ricos nesse íon, e a suspensão ou ajuste de medicamentos que possam contribuir para o aumento do potássio sérico, como IECA, BRA, antagonistas da aldosterona, diuréticos poupadores de potássio e anti-inflamatórios não esteroidais (CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025; NAKHOUL, 2025; RITTER *et al.*, 2025).

Em situações agudas ou graves, podem ser utilizados diuréticos de alça (como a furosemida) para aumentar a excreção renal de potássio, desde que o paciente apresente função renal residual e volemia adequada. A administração de bicarbonato de sódio pode ser útil em casos de acidose metabólica, auxiliando na redistribuição do potássio para o meio intracelular. Nos casos em que há risco iminente de arritmias, utiliza-se gluconato de cálcio para estabilizar a membrana cardíaca, e agentes que promovem o deslocamento intracelular do potássio, como insulina com glicose e beta-agonistas inalados (salbutamol) (RITTER *et al.*, 2025; CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025; NAKHOUL, 2025).

Outra opção farmacológica é o patiromer, um trocador de cátions não absorvível que liga o potássio no intestino, promovendo sua eliminação fecal; ele é eficaz tanto para

o tratamento quanto para a prevenção da hipercalemia crônica, permitindo a continuidade de terapias renoprotetoras. Assim, o manejo ideal da hipercalemia na DRC combina intervenções dietéticas, ajustes farmacológicos e o uso de agentes quelantes de potássio, como o patiromer e o SZC, conforme a gravidade e o contexto clínico do paciente (RITTER *et al.*, 2025; CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025).

Quadro-comparativo 1: Tratamentos disponíveis para manejo da hipercalemia:

Fármaco	Mecanismo de ação	Início de ação	Uso clínico principal	Efeitos adversos / Considerações
Ciclossilicato de zircônio sódico (SZC)	Trocador de cátions inorgânico altamente seletivo; troca Na^+ e H^+ por K^+ no intestino, promovendo excreção fecal de potássio	1–2 horas	Controle agudo e crônico da hipercalemia; permite manutenção de IECA / BRA / antagonistas da aldosterona	Edema leve (por Na^+), desconforto GI; monitorar sódio sérico e volemia
Patiromer	Polímero orgânico não absorvível; liga-se ao K^+ no cólon em troca de Ca^{2+} , reduzindo absorção sistêmica	4–7 horas	Tratamento e prevenção crônica da hipercalemia; uso ambulatorial	Constipação, hipomagnesemia; não indicado em emergências
Poliestirennossulfonato de sódio (SPS) – resina de troca catiônica	Troca Na^+ por K^+ no intestino grosso; aumenta eliminação fecal de potássio	4–6 horas (ação imprevisível)	Uso limitado em hipercalemia leve/moderada; opção alternativa onde novos agentes não estão disponíveis	Risco de necrose intestinal, constipação, hipernatremia; uso restrito e cauteloso

Fonte: Adaptado de Ritter *et al.* (2025); Chronic Kidney Disease (2025); Nakhoul (2025); Saha (2022); Elsayed *et al.* (2025).

O ciclossilicato de zircônio sódico (SZC)

O SZC é um medicamento novo, que atua como trocador de cátions inorgânico e não absorvível desenvolvido especificamente para o tratamento da hipercalemia. Seu mecanismo de ação baseia-se na troca seletiva de íons no trato gastrointestinal, onde o composto atua capturando íons potássio (K^+) em troca de íons sódio (Na^+) e hidrogênio (H^+). Essa troca ocorre principalmente no intestino distal e cólon, regiões nas quais a concentração de potássio luminal é mais elevada, promovendo a redução da absorção

sistêmica de potássio e o aumento de sua excreção fecal (RITTER *et al.*, 2025; CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025).

O SZC possui uma estrutura cristalina microporosa altamente seletiva, composta por zircônio, silício e oxigênio, que confere afinidade superior pelo potássio em comparação a outros cátions (como cálcio ou magnésio). Essa seletividade permite que o medicamento reduza os níveis séricos de potássio de forma previsível e controlada, sem causar alterações significativas em outros eletrólitos. Diferentemente de resinas catiônicas mais antigas, como o SPS, o SZC estudos apontam que o medicamento apresenta início de ação rápido (geralmente em 1 a 2 horas após a administração oral) e melhor tolerabilidade gastrointestinal (CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2025; ELSAYED *et al.*, 2025).

O SZC tem sido utilizado como terapia eficaz tanto no manejo agudo quanto na manutenção do controle da hipercalemia em pacientes com DRC. Ensaios clínicos demonstraram que o SZC reduz rapidamente o potássio sérico (geralmente dentro da primeira hora), e mantém níveis estáveis ao longo do tratamento contínuo (KOSIBOROD *et al.*, 2014; PACKHAM *et al.*, 2015). Além disso, estudos clínicos de seguimento mostraram que o uso prolongado do SZC contribui para evitar episódios recorrentes de hipercalemia, favorecendo a continuidade de tratamentos para a DRC, como IECA e BRA, que frequentemente precisam ser reduzidos ou suspensos devido ao risco de elevação do potássio (ZHANG *et al.*, 2020; KDIGO, 2020). Dessa forma, o SZC atua tanto na correção da hipercalemia quanto na manutenção do tratamento de base em pacientes com DRC e insuficiência cardíaca.

Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) por meio da metodologia de Revisão Sistemática e Notas Técnicas de Revisão Rápida

No contexto do Hospital Público Terciário do DF, em Brasília, foi demandado que o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do hospital fizesse um levantamento de evidências, por meio de uma metodologia de revisão sistemática, sobre a efetividade do uso de um novo medicamento no tratamento da hipercalemia, em adultos com DRC. Tendo em vista a realidade do hospital, assim como dos pacientes, muitos deles internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a resposta a esta demanda deveria ser embasada técnica e cientificamente, porém, de maneira rápida. Na prática clínica, não é possível aguardar o prazo de elaboração de uma revisão sistemática completa, segundo metodologia pertinente, para dar respostas aos pacientes, muitas vezes em estado grave,

que requerem atendimento urgente. Desta forma, o NATS propôs uma NTRR, que incluiu levantamento da literatura em bases científicas indexadas sobre evidências da efetividade do uso do medicamento no atendimento desta condição clínica, sobretudo, em comparação com outras opções terapêuticas, medicamentosas ou não.

De acordo com a literatura, uma revisão sistemática trata-se de estudo a fontes secundárias, que busca levantar, avaliar criticamente e sintetizar, de forma transparente e reproduzível, todas as evidências relevantes sobre uma questão clínica ou de saúde específica. Assim, segue etapas padronizadas, que devem ser obrigatoriamente atendidas, as quais incluem etapas como formulação da pergunta de pesquisa, definição de critérios de inclusão, busca em múltiplas bases de dados, avaliação do risco de e, em alguns casos, síntese qualitativa ou quantitativa (meta-análise). A metodologia proposta tem o intuito de incluir apenas literatura científica confiável e reproduzível, que responda diretamente à pergunta de interesse do estudo, minimizando riscos de vieses e fornecendo um estado da arte da evidência científica disponível sobre o tema de interesse.

Já uma NTRR é um documento técnico mais sucinto, que não segue a robustez metodológica de uma revisão sistemática, principalmente em função do curto espaço de tempo para fornecer respostas a intervenções em saúde, contudo, baseia-se nos mesmos princípios metodológicos destas revisões, tais como transparência e rigor. Assim, utiliza métodos abreviados ou restritos, mas prioriza agilidade ou a urgência de resposta de um serviço de saúde. No contexto hospitalar, uma NTRR é usada para apoiar decisões sobre a incorporação de novas tecnologias em saúde, como medicamentos ou dispositivos, fornecendo evidências sobre sua efetividade, segurança e custo-efetividade. Sobre este ponto, é importante salientar que o NATS é um órgão consultivo do Hospital, que tem o papel de elaborar documento técnico-científico, que é submetido posteriormente às instâncias decisórias do Hospital, que então tomam a decisão acerca da incorporação da tecnologia em saúde demandada.

De acordo com as recomendações atualizadas da *Cochrane Rapid Reviews Methods Group*, publicadas no BMJ em 2024, o método de revisão rápida propõe alguns pontos essenciais que devem ser observados em revisões rápidas de incorporação de tecnologia em saúde. Estas recomendações-chave incluem a definição de uma pergunta de pesquisa conhecida como PICO (População, Intervenção, Comparador, *Outcome* – do inglês, traduzido como Desfecho ou Resultado), que deve orientar toda a busca e a análise. Além disto, as recomendações incluem necessidade de justificar o uso desta metodologia de busca de evidências científicas, necessidade de apresentar um protocolo prévio de

trabalho, com fontes de dados, critérios de inclusão e exclusão e métodos de síntese), a fim de conferir transparência e reproduzibilidade à pesquisa. As recomendações também preveem inclusão de uma equipe multidisciplinar, sendo composta tanto por especialistas metodológicos como clínicos. Prevê, ainda, busca bibliográfica estruturada e reproduzível, seleção e extração de dados abreviadas, geralmente, como apenas um avaliador, com um revisor independente, a fim de otimizar o tempo da revisão, sem comprometer a confiabilidade e robustez dos dados. Além disto, a metodologia prevê avaliação do risco de viés, a partir da aplicação de ferramentas reconhecidas, como a RoB 2 para ensaios clínicos, mesmo que de forma resumida, assegurando uma análise crítica da qualidade metodológica das evidências incluídas. Outras recomendações preveem inclusão de uma síntese das evidências e avaliação da certeza, por meio da ferramenta GRADE, transparência nas restrições metodológicas e relatório final objetivo, claro, aplicável ao contexto local, descrevendo com clareza a efetividade, segurança e qualidade da evidência.

Uma etapa fundamental tanto das revisões sistemáticas, como das revisões rápida, está relacionada com a formulação da pergunta de pesquisa, segundo a estrutura PICO (do inglês, *Population, Intervention, Comparator, Outcome*). Inclusive, as recomendações da Cochrane para este tipo de estudo (COCHRANE RAPID REVIEWS METHODS GROUP, 2024) ressaltam que a definição clara da pergunta PICO pode ser ainda mais relevante para revisões rápidas, pois, uma vez bem definida, tem o intuito de delimitar o escopo da busca e otimizar o tempo com estudos de fato relevantes.

População, Intervenção, Comparador e Desfecho (PICO)

Para adentrar um pouco mais sobre os termos do acrônimo, População descreve o grupo de indivíduos afetados pelo problema de interesse, incluindo características clínicas, idade, sexo, condição de saúde ou contexto assistencial. Ela é importante para definir a população-alvo da intervenção (ex. pacientes com DRC estágio 3–4 ou indivíduos com hipercalemia associada a medicamentos).

Intervenção está relacionada com o tratamento, procedimento ou tecnologia avaliada.

Comparador diz respeito ao padrão de referência com o qual a intervenção está sendo comparada. Pode se referir ao tratamento usual, placebo ou outra intervenção ativa.

Essa comparação é fundamental para avaliar efetividade relativa e embasar decisões sobre substituição ou complementação terapêutica no âmbito do serviço de saúde.

Por fim, Desfechos (*Outcome*) estão relacionados com os efeitos mensuráveis da intervenção, que podem incluir desfechos clínicos (mortalidade, eventos adversos, controle de potássio sérico), desfechos substitutos (taxas laboratoriais, tempo de hospitalização) ou desfechos econômicos e de qualidade de vida. A escolha dos desfechos deve considerar sua relevância clínica e sua aplicabilidade ao contexto do serviço de saúde.

Descrição da estrutura conceitual e metodológica da ferramenta RoB 2

Como no presente trabalho, o interesse principal é avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que investigaram o SZC em adultos com hipercalemia na DRC no Hospital das Forças Armadas, propondo uma avaliação da ferramenta RoB 2 da Cochrane, será dado enfoque na descrição da estrutura conceitual e metodológica da ferramenta RoB 2, incluindo a especificação do efeito de interesse, prevista de ser incluída em tal avaliação do risco de viés de estudos clínicos incluídos em revisões sistemáticas.

A ferramenta RoB 2 (*Risk of Bias 2*), desenvolvida pela Cochrane (STERNE *et al.*, 2019), é uma metodologia utilizada para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados. A avaliação é aplicada para cada resultado (*Outcome*) do estudo clínico em questão, que busca comparar o efeito relativo de duas intervenções – o medicamento de interesse, e o seu comparador, podendo, em alguns casos, comparar dois medicamentos já aprovados ou, no caso de ausência de um comparador, comparar o medicamento experimental com um placebo.

A estrutura da ferramenta abrange cinco domínios obrigatórios, que representam as principais fontes potenciais de viés nos resultados dos ensaios clínicos randomizados: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés por dados de desfecho ausentes; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção dos resultados relatados. Esses domínios foram definidos com base em evidências empíricas e fundamentos teóricos, substituindo termos genéricos usados em versões anteriores da ferramenta, que não refletiam diretamente o viés que estava sendo avaliado (STERNE *et al.*, 2019).

Antes de iniciar a avaliação do risco de viés com a ferramenta RoB 2, é essencial registrar informações preliminares que garantam transparência e rastreabilidade do

processo (STERNE *et al.*, 2019). Devem ser documentados o tipo de desenho do ensaio (por exemplo, randomizado individual ou em *clusters*), o desfecho avaliado e o resultado numérico específico em análise, além da definição clara de qual intervenção é considerada experimental e qual é o comparador (STERNE *et al.*, 2019).

Também é necessário especificar o efeito de interesse — se o objetivo é avaliar o efeito da atribuição à intervenção (*intention-to-treat* – ITT) ou o efeito da adesão à intervenção (*per-protocol*) — e, neste último caso, indicar quais desvios serão examinados (intervenções não protocoladas, falhas na implementação ou não adesão dos participantes). Por fim, os revisores devem listar todas as fontes consultadas para embasar o julgamento (artigos, protocolos, registros de ensaios, planos de análise estatística, documentos regulatórios, entre outros), conforme previsto no modelo padrão do RoB 2 (STERNE *et al.*, 2019).

A definição do efeito de interesse é essencial antes da aplicação da ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2), pois orienta como será avaliado o domínio “viés devido a desvios das intervenções pretendidas”. Esse efeito pode se referir à atribuição inicial da intervenção (*effect of assignment*, ou análise *intention-to-treat*), que considera os participantes conforme o grupo originalmente randomizado, ou ao efeito da adesão à intervenção conforme o protocolo (*effect of adhering to intervention*, ou *per-protocol*), que analisa apenas aqueles que seguiram corretamente o tratamento proposto (STERNE *et al.*, 2019).

Essas abordagens produzem estimativas distintas, especialmente quando há não adesão ou desvios durante o estudo. O efeito de atribuição é mais apropriado para questões de política de saúde — como decidir se uma intervenção deve ser recomendada em um sistema —, enquanto o efeito de adesão é mais relevante para decisões clínicas individuais. Portanto, os autores da revisão devem especificar claramente qual efeito pretendem estimar e aplicar o RoB 2 de forma coerente, descrevendo, quando avaliado o efeito de adesão, que tipos de desvios serão considerados (intervenções não protocoladas, falhas na implementação ou não adesão dos participantes) (STERNE *et al.*, 2019).

2- Objetivo Geral:

Avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que investigaram o ciclossilicato de zircônio sódico (SZC) em adultos com hipercalemia na Doença Renal Crônica (DRC), sintetizando julgamentos por domínio e global segundo as diretrizes da ferramenta (RoB 2) da Cochrane.

3- Método:

Questão estruturada com a estratégia PICO:

De acordo com a PICO, a questão estruturada de pesquisa seria:

"Qual é a eficácia do uso do Ciclossilicato de Zircônio Sódico, nome comercial Lokelma® em comparação ao Poliestirenossulfonato de Cálcio (nomes comerciais Sorcal® ou Calnate®), Patiromer (nome comercial Veltassa®) ou placebo, no tratamento da hipercalemia em pacientes adultos com doença renal crônica?"

Estratégia de busca e critério de elegibilidade

Para busca de evidências científicas relacionadas à pergunta elaborada (PICO), foram utilizadas as bases de dados: Pubmed e BVS. Na base de dados Pubmed foram utilizados como descritores de saúde as palavras-chave em termos MeSH (*Medical Subject Headings*). Já na base BVS, as palavras-chave utilizadas foram os descritores de ciências da saúde (*Descriptors in health sciences – DeCS*), conforme Anexo 1. As buscas nas bases de dados Pubmed e BVS foram realizadas utilizando restrição de data para 10 anos (2015-2025) e foi utilizado o filtro para revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. As buscas foram realizadas no mês de maio de 2025.

Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes com idade \geq 18 anos diagnosticados com insuficiência renal crônica em estudos clínicos com grupo de intervenção SZC, cujo nome comercial é Lokelma®, comparado com grupo controle Poliestirenossulfonato de Cálcio (SPS), cujo nome comercial é Sorcal®, patiromer ou placebo.

Seleção dos estudos

Os artigos recuperados na busca foram importados para o Rayyan (Rayyan, *Qatar Computing Research Institute, Qatar Foundation*), uma ferramenta para revisões sistemáticas, onde foram realizadas a triagem inicial e a remoção de duplicatas (13). Em seguida, dois revisores analisaram os resumos dos estudos identificados para fins de seleção. Os estudos elegíveis foram avaliados de forma independente e cega por dois revisores, e, em caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado. Esta NTRR tem

os critérios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para documentar as etapas de seleção, inclusão e exclusão dos estudos.

Análise do risco de viés dos estudos clínicos randomizados incluídos

Utilizou-se a ferramenta RoB 2 da Cochrane (STERNE *et al.*, 2019), para avaliar cinco domínios fixos de viés em resultados específicos de ensaios clínicos randomizados: (i) viés no processo de randomização; (ii) viés por desvios das intervenções pretendidas; (iii) viés devido a dados de desfecho ausentes; (iv) viés na mensuração dos desfechos; e (v) viés na seleção do resultado reportado.

Cada domínio é avaliado com base em perguntas sinalizadoras específicas, e um algoritmo determina o nível de risco, com justificativa escrita para cada domínio, de acordo com:

- Baixo risco de viés (*Low risk of bias*): quando todas as informações indicam que o viés é improvável de afetar substancialmente o resultado;
- Algumas preocupações (*Some concerns*): quando há incertezas ou falhas menores que possam introduzir viés;
- Alto risco de viés (*High risk of bias*): quando há evidência clara de viés ou preocupações variadas que, em conjunto, comprometem a credibilidade dos resultados.

O juízo de risco global é definido pelo pior domínio: qualquer domínio classificado como “alto risco” torna o risco global “alto”; se houver “algumas preocupações” em, pelo menos, um domínio, o risco global é “algumas preocupações”; somente quando todos os domínios são “baixo risco” o risco global é considerado baixo.

4- Resultados:

A pesquisa em base de dados realizada no mês de maio/2025 identificou 110 estudos relevantes. Desses, 33 eram duplicatas, as quais foram excluídas manualmente após análise dos resumos e outras informações disponíveis nas publicações. Dos 77 relatos rastreados, 67 foram excluídos após leitura do título e resumo. Dos 10 artigos lidos em texto completo, 5 foram incluídos. Os motivos de exclusão dos artigos excluídos em texto completo estão descritos na Figura 2. As informações de tipo de estudo, objetivo, população, critérios, métodos, desfechos, resultados, limitação e conclusão dos estudos incluídos estão presentes no Anexo 2.

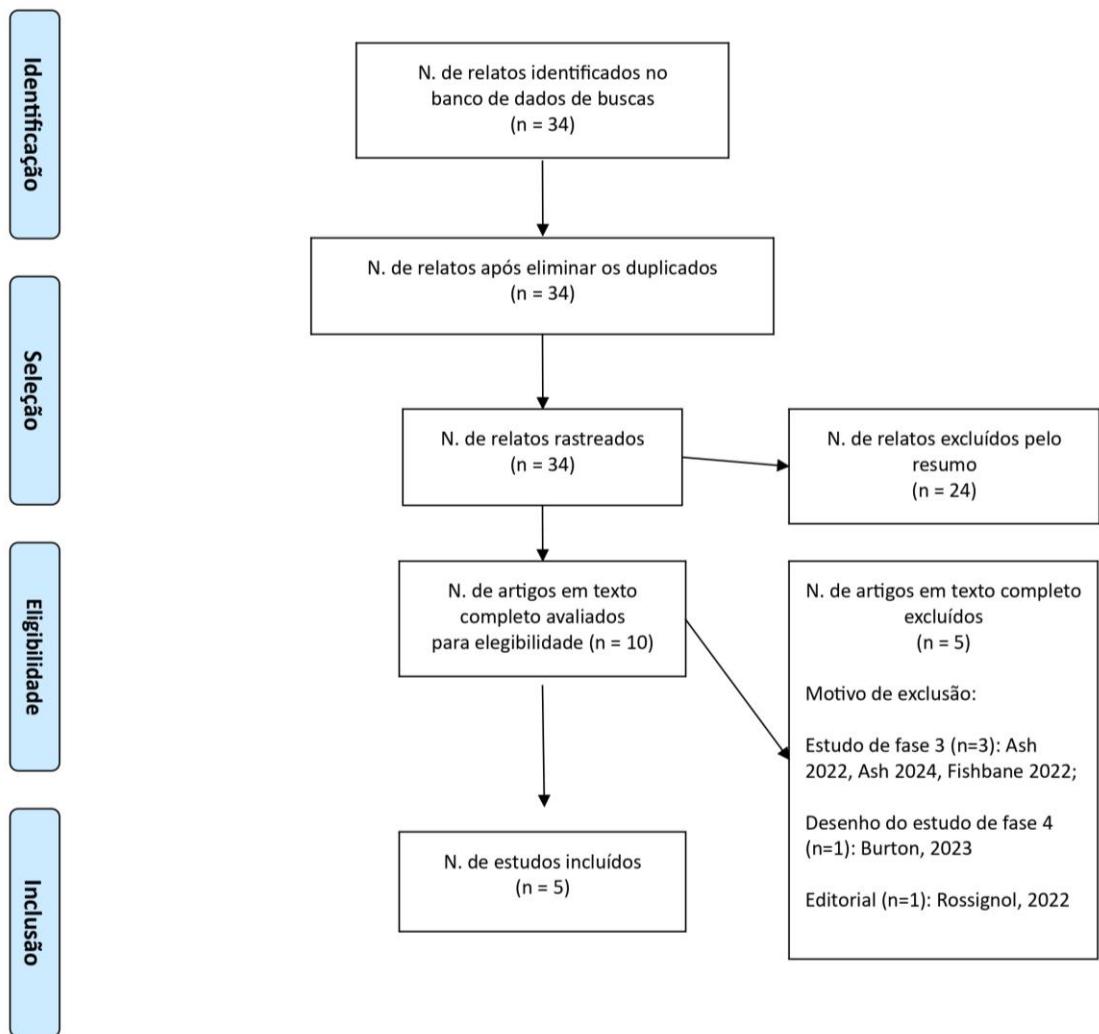


Figura 2: Fluxograma PRISMA para coleta e exclusão de estudos.

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na revisão (n = 4) foi realizada através da ferramenta AMSTAR 2 (*A MeASurement Tool to Assess Systematic Reviews*), desenvolvida para avaliar 16 domínios fixos que contribuem para a análise da qualidade de revisões sistemáticas de estudos clínicos, tanto randomizados como não randomizados, além de incluir evidências observacionais do mundo real.

Quanto ao único estudo clínico incluído nesta revisão após coleta e exclusão de estudos descritas anteriormente, o artigo de Elsayed *et al.* (2025), trata-se de um Estudo Clínico Randomizado que buscou fazer uma comparação direta entre dois quelantes

(poupadores de potássio), utilizados no manejo da hipercalemia – o SZC e o SPS. A partir de dados do estudo, foi possível concluir acerca da eficácia superior do SZC em comparação com o SPS, que atingiu resultados mais rápidos e manteve níveis séricos de potássio mais baixo ao longo do tempo, além de ter apresentado, potencialmente, melhor perfil de segurança (devido a menores efeitos gastrointestinais), apesar de que a amostra do estudo foi considerada pequena (120), além de o estudo ter tido curta duração (8 semanas).

O efeito de interesse (*effect of assignment – ITT*, e *effect of adhering to the intervention – per-protocol*)

Apesar de os autores não terem deixado claro no artigo, é provável que o método utilizado para estimar o efeito de interesse foi a análise do efeito da atribuição à intervenção (intenção de tratar), já que a inclusão de todos os participantes foi feita de forma randomizada, independentemente de terem ou não recebido ou seguido corretamente a intervenção designada. Segundo HIGGINS (2022), essa abordagem baseia-se em dois princípios: os participantes devem ser analisados nos grupos para os quais foram originalmente randomizados, independentemente do tratamento efetivamente recebido; todos os participantes randomizados devem ser incluídos na análise, o que exige a mensuração dos desfechos em todos os indivíduos.

Desta forma, a análise ITT preserva o principal benefício da randomização (equilíbrio entre os grupos em relação a fatores prognósticos conhecidos e desconhecidos), reduzindo o risco de viés. Além disto, trata-se de uma análise de intenção de tratar, todos os pacientes são analisados, independentemente da intervenção (tecnologia) recebida.

Julgamento do risco de viés do estudo clínico randomizado incluído através da ferramenta RoB 2 da Cochrane

Foi aplicada a ferramenta RoB 2 para o estudo clínico randomizado incluído na NTRR do NATS para avaliar a eficácia do uso do SZC em comparação ao SPS, Patiromer ou placebo, no tratamento da hipercalemia em pacientes adultos com DRC do Hospital Público Terciário do DF, a partir do julgamento do risco de viés nos cinco domínios propostos na metodologia: (i) processo de randomização; (ii) desvios das intervenções; (iii) dados de desfecho ausentes; (iv) mensuração do desfecho; (v) seleção do resultado

reportado. Os cinco domínios de viés preconizados pela ferramenta consideraram a intervenção (*intention-to-treat*) como efeito de interesse.

No Domínio 1 (Viés decorrente do processo de randomização), o estudo foi classificado como de baixo risco de viés, pois foi possível verificar que a alocação dos pacientes nos dois grupos do estudo clínico foi feita de maneira randomizada, com sigilo de alocação assegurado por meio de envelopes lacrados e codificados. Além disso, as características basais dos grupos de tratamento (SZC e SPS) mostraram-se equilibradas, sem diferenças estatisticamente significativas quanto à idade, sexo, comorbidades, tipo de acesso vascular, etiologia da doença renal e dados laboratoriais iniciais, evidenciando adequada randomização e comparabilidade entre os grupos.

O Domínio 2 (Viés devido a desvios das intervenções pretendidas), também foi classificado como de baixo risco, uma vez que o ensaio foi duplo-cego e multicêntrico, com mascaramento dos participantes e pesquisadores. O protocolo foi seguido conforme planejamento inicial, e não houve relato de desvios sistemáticos das intervenções atribuídas. Cada paciente teve uma avaliação clínica detalhada para inclusão dos braços do estudo, incluindo histórico médico completo com foco em dados demográficos, etiologia da DRC terminal, tempo de hemodiálise (HD), comorbidades e histórico medicamentoso. Também foi realizado exame físico minucioso, com ênfase em ganho interdialítico de peso, pressão arterial e sobrecarga de fluidos. Além disso, foram conduzidas investigações laboratoriais, que incluíram hemograma completo, dosagem sérica de potássio, sódio, fósforo, cálcio, hormônio paratireoideano, creatinina, ureia, albumina e triglicerídeos. A padronização desse acompanhamento clínico e laboratorial reforça a adesão uniforme ao protocolo e reduz a probabilidade de vieses decorrentes de diferenças de manejo entre os grupos. Ainda, o objetivo declarado da análise foi o efeito da atribuição à intervenção, compatível com a abordagem de intenção de tratar, minimizando a possibilidade de viés por adesão diferencial.

No Domínio 3 (Viés devido a dados ausentes de desfecho), observou-se baixo risco de viés, visto que todos os participantes randomizados completaram o seguimento de oito semanas, sem perdas expressivas de dados ou exclusões seletivas de casos. Os desfechos laboratoriais, especialmente a dosagem sérica de potássio, foram coletados de forma completa e em intervalos regulares (semanas 1, 2, 4, 6 e 8), permitindo análise consistente da variação dos níveis séricos de K⁺ ao longo do estudo.

O Domínio 4 (Viés na mensuração do desfecho), também recebeu julgamento de baixo risco, pois o desfecho primário (mudança na concentração sérica de potássio) foi

considerado adequado para mensurar a eficácia do medicamento no tratamento da hipercalemia, tendo sido utilizados métodos laboratoriais padronizados e objetivos. Apesar de o artigo não apontar claramente, acredita-se que houve cegamento dos avaliadores quanto à intervenção recebida, apesar de que, inicialmente, a escolha do tratamento (poupador de potássio), de cada braço do estudo foi decidida pelo médico. De acordo com julgamento e dados estatísticos disponíveis, acredita-se que não houve mensuração diferencial dos resultados entre os grupos.

Por fim, o Domínio 5 (Viés na seleção do resultado relatado), foi igualmente considerado de baixo risco, uma vez que todos os desfechos descritos no protocolo registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* (NCT06029179), foram devidamente relatados no artigo publicado, incluindo o desfecho primário e os secundários. O relato foi transparente, com apresentação de tabelas e figuras correspondentes aos resultados esperados. As poucas modificações realizadas entre o protocolo inicial registrado e o estudo clínico conduzido foram com relação ao número de participantes incluídos (inicialmente, previa-se estudo com 80 pacientes, sendo 40 em cada braço e, posteriormente, foi feita emenda no protocolo, para inclusão de 120 pacientes no total, sendo 60 em cada braço do estudo). Além disto, o acompanhamento inicial do estudo estava previsto como com duração de 4 semanas, o que foi alterado posteriormente para 8 semanas. Entretanto, todas estas alterações encontram-se registradas no protocolo do estudo, na plataforma *ClinicalTrials.gov*.

Desta forma, o julgamento global de risco de viés para o estudo de Elsayed *et al.* (2025), foi classificado como de baixo risco de viés geral, indicando alta confiabilidade metodológica e baixo potencial de distorção nos resultados. Segundo os critérios de Sterne *et al.* (2019), um estudo é considerado de baixo risco global quando todos os domínios individuais são avaliados como de baixo risco e não há evidências de vieses sistemáticos relevantes.



Figura 1: Risco de Viés do Estudo Clínico Randomizado Elsayed (2025), através da ferramenta RoB 2, da Cochrane (Sterne *et al.*, 2019).

5- Discussão:

A aplicação da ferramenta RoB 2 representou um avanço com relação à ferramenta de análise de risco de viés da Cochrane disponível anteriormente (HIGGINS, 2011), a partir da reorganização dos domínios de forma mais lógica, introdução de perguntas sinalizadoras e algoritmos automatizados, a fim de tornar o processo mais objetivo e reproduzível.

A versão original (HIGGINS, 2011), baseava-se em categorias amplas de viés, tais como *selection bias*, *performance bias*, *detection bias*, *attrition bias* e *reporting bias*, as quais dependiam fortemente do julgamento subjetivo dos revisores, além de apresentar perguntas repetitivas e falta de padronização no instrumento. Os vieses da ferramenta incluíam os domínios: Viés de seleção (*Selection bias*), na geração da sequência de randomização e na ocultação da alocação; Viés de desempenho (*Performance bias*), para avaliar o cegamento de participantes e profissionais envolvidos na aplicação das intervenções; Viés de detecção (*Detection bias*), para avaliar o cegamento dos avaliadores de desfecho, Viés de atrito (*Attrition bias*), com relação a perdas de seguimento e dados durante o estudo; Viés de relato (*Reporting bias*), sobre a divulgação seletiva de resultados; e Outros vieses (*Other bias*), para fontes adicionais não contempladas nos domínios anteriores, como desequilíbrios entre os grupos na linha de base, interrupção

precoce do estudo, financiamento por indústria com potencial conflito de interesse ou problemas metodológicos não previstos.

A principal crítica relacionada com a ferramenta anterior estava relacionada com o fato de haver grande espaço para julgamento subjetivo nos domínios analisados, além de que os aspectos ou resultados analisados dentro de cada domínio não estavam logicamente organizados, levando a julgamento incompletos ou repetitivos. Por outro lado, a ferramenta RoB 2 avançou muito nos documentos de apoio aos avaliadores, com guia completo de apoio à avaliação (STERNE, 2019), que inclui introdução conceitual da ferramenta, perguntas sinalizadoras, elaboradas para orientar o avaliador na identificação sistemática das possíveis fontes de viés dentro de cada domínio e questões práticas relacionadas à aplicação da ferramenta. Além disto, para cada domínio avaliado, inclui seu contexto teórico, evidências empíricas, que fundamentam a importância dessa etapa na integridade metodológica dos ensaios clínico, item explicativo de como aplicar o domínio da ferramenta em diferentes situações, além de descrever as perguntas sinalizadoras e os critérios específicos de julgamento utilizados para classificar o risco de viés.

Avaliação importante da ferramenta está relacionada com a especificação do efeito de interesse, já discutida anteriormente. No caso do estudo clínico randomizado de Elsayed et. al. (2025), apesar de o indicador sobre se foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção do Domínio 2 da ferramenta RoB 2 (viés decorrente de desvios das intervenções pretendidas), ter apresentado risco de viés baixo (Figura 1), os autores não apresentaram uma análise sobre este ponto. Restou evidente que o estudo clínico respeitou o princípio da randomização e que não houve exclusão indevida de participantes ou reclassificação pós-randomização, contudo, não foi apresentado no artigo uma seção específica para a análise do efeito da intervenção. Sterne (2019), salientam que os autores, ao estimar o efeito de interesse, “podem não explicar as razões para a escolha da abordagem de análise, nem deixar claro se o objetivo é estimar o efeito da atribuição à intervenção ou o efeito da adesão à intervenção.” (Sterne, 2019, p. 5).

Embora mais criteriosa e atualizada em relação à versão anterior, apresenta desafios metodológicos e operacionais que podem comprometer sua efetividade e consistência, especialmente quando utilizada por avaliadores com menor experiência ou em contextos com poucos recursos.

Os resultados da avaliação do risco de viés com a ferramenta RoB 2 indicaram que o estudo de Elsayed *et al.* (2025), apresenta baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Isto reforça robustez metodológica do estudo e confere confiabilidade aos resultados obtidos. A partir desta avaliação, podemos concluir que a ausência de vieses significativos sugere que as diferenças observadas entre os grupos comparados tratados com SZC e SPS, refletem de forma fidedigna o efeito real das intervenções, e não estão relacionados com erros metodológicos, estatísticos ou de análise.

De acordo com Sterne *et al.* (2019), o baixo risco de viés em estudos randomizados indica que as etapas críticas do delineamento, tais como randomização adequada, sigilo de alocação, cegamento dos participantes e avaliadores, controle de perdas e relato transparente dos desfechos, foram corretamente conduzidas, preservando o equilíbrio entre os grupos e reduzindo a probabilidade de distorção dos resultados. No estudo avaliado, a condução multicêntrica e duplo-cega, aliada ao uso de randomização por blocos e envelopes lacrados, garantiu uma distribuição equitativa dos participantes e minimizou o viés de seleção e desempenho. Além disso, o acompanhamento completo dos participantes ao longo de oito semanas, sem perdas significativas de seguimento, contribuiu para a consistência e integridade dos dados.

A robustez metodológica do estudo permite confirmar os resultados do estudo clínico, possibilitando concluir acerca da pergunta da pesquisa sobre a eficácia do SZC em comparação com SPS no tratamento da hipercalemia em pacientes adultos com doença renal crônica. Isto implica que as intervenções e os resultados apurados (redução dos níveis séricos de potássio) são confiáveis e não foram influenciados fatores externos. O delineamento duplo-cego e o uso de medidas laboratoriais objetivas ampliam a validade externa, ou seja, a aplicabilidade dos achados em diferentes contextos clínicos, especialmente em pacientes com DRC em hemodiálise, nos quais o manejo da hipercalemia é um desafio constante.

A combinação de baixo risco de viés e a precisão metodológica confere às evidências produzidas alto nível de confiança. Desta forma, os resultados do estudo de Elsayed *et al.* (2025), podem ser considerados válidos e aplicáveis na prática clínica, fornecendo subsídios para a tomada de decisão em saúde e para a incorporação de novas tecnologias em saúde no âmbito hospitalar.

No contexto da DRC, o estudo de Elsayed *et al.* (2025) é relevante, pois compara dois agentes quelantes do potássio com mecanismos de ação distintos. O SZC atua seletivamente no trato gastrointestinal, promovendo a troca de íons potássio por sódio e

hidrogênio, reduzindo os níveis séricos de potássio, tendo concluído acerca da boa tolerabilidade e segurança do medicamento. Em contraste, o SPS, apesar de amplamente utilizado, apresenta limitações relacionadas à tolerabilidade gastrointestinal e ao início de ação mais lento. A demonstração de eficácia e segurança superior do SZC em um ensaio clínico com baixo risco de viés amplia a aplicabilidade clínica dos achados, sustentando seu uso como opção terapêutica preferencial para o manejo da hipercalemia em pacientes com DRC.

A combinação de baixo risco de viés e segurança e eficácia do fármaco, verificada através do estudo clínico randomizado, confere alto nível de confiança nos resultados obtidos. Desta forma, é possível concluir que os resultados do estudo de Elsayed *et al.* (2025) não apenas são metodologicamente válidos, mas também clinicamente relevantes, pois se integram ao entendimento da fisiologia renal, dos efeitos dos fármacos que modulam o SRAA e das abordagens farmacológicas e não farmacológicas do controle da hipercalemia. Dessa forma, a evidência gerada é aplicável à prática clínica e fornece subsídios robustos para a incorporação racional de novas tecnologias em saúde no sistema público.

Por outro lado, embora o ensaio clínico de Elsayed *et al.* (2025) tenha sido classificado como de baixo risco de viés em todos os domínios da ferramenta RoB 2, os próprios autores reconhecem um conjunto de limitações que deve ser considerado ao interpretar os resultados. A primeira limitação refere-se ao tamanho relativamente pequeno da amostra ($n = 120$), que, embora suficiente para detectar diferenças nos níveis séricos de potássio, reduz o poder estatístico para avaliar desfechos menos prevalentes, como eventos adversos raros. Na perspectiva da RoB 2, essa limitação não constitui viés metodológico, mas implica maior incerteza na estimativa da efetividade, podendo afetar a precisão, mas não a validade interna dos resultados. Sabe-se, todavia, que eventos adversos raros somente poderão ser monitorados a longo prazo, a partir do uso do medicamento na população em geral.

Outra limitação destacada é o curto período de seguimento (8 semanas). Apesar da robustez do estudo no intuito de avaliar a efetividade inicial, no contexto de um estudo clínico randomizado, esse prazo de acompanhamento do estudo não permite mensurar a segurança do medicamento no longo prazo, especialmente em um contexto clínico crônico como a hiperpotassemia na DRC em hemodiálise. Do ponto de vista da RoB 2, o seguimento reduzido não caracteriza viés de atrito (Domínio 3), já que não houve perdas

relevantes, mas pode limitar a generalização dos resultados do estudo quanto à efetividade da intervenção.

Os autores também mencionam que não foram testadas diferentes doses dos medicamentos, o que teria permitido avaliar possíveis gradientes de resposta e maior flexibilidade terapêutica (Elsayed et. al., 2025). Embora isso não implique viés de desempenho ou de desvio da intervenção (Domínio 2), limita a capacidade de generalizar os resultados para regimes posológicos alternativos, que são comuns na prática clínica. Além disso, o estudo não quantificou a ingestão dietética de potássio, reconhecendo a dificuldade de uma estimativa precisa. Essa limitação poderia introduzir variabilidade não controlada na resposta ao tratamento, já que a ingestão alimentar é um fator crítico no balanço de potássio. Contudo, como essa limitação foi distribuída de forma semelhante entre os grupos, não caracteriza viés sistemático segundo a RoB 2, mas reduz o controle sobre fatores de confusão clínicos relevantes.

Outro ponto importante é que, embora o estudo tenha avaliado a presença de urina residual (UOP), não quantificou o volume urinário nos participantes. Como a capacidade residual de excreção renal de potássio influencia significativamente o manejo da hiperpotassemia, diferenças individuais nessa variável poderiam afetar a comparabilidade entre os grupos, mesmo sem configurar viés detectável no Domínio 1 (randomização) ou Domínio 2 (desvios). Esta variável também poderia ser considerado um fator de confundimento dos resultados do estudo, que deveriam ser discutidas pelos autores, de forma a validar suas conclusões. Da mesma forma, apesar de ter excluído pacientes com constipação, diarreia ou uso de laxativos, o estudo não monitorou a frequência dos movimentos intestinais, variável diretamente relacionada à eliminação gastrointestinal de potássio. Embora não represente viés de mensuração (Domínio 4), essa lacuna pode introduzir variação clínica não controlada na eficácia observada.

Por fim, os autores reconhecem que o estudo não adotou um desenho de “cross-over”, o qual permitiria que cada paciente atuasse como seu próprio controle, fortalecendo a robustez comparativa entre SPC e SPS. A ausência dessa fase não introduz viés metodológico segundo a RoB 2, mas reduz o nível de evidência relativo ao efeito direto de cada intervenção para cada indivíduo, tornando as conclusões dependentes exclusivamente da comparação entre grupos paralelos.

Em síntese, embora nenhuma dessas limitações tenha sido suficiente para elevar o risco de viés em qualquer domínio da RoB 2, o que justifica o julgamento final de baixo risco global, elas evidenciam fontes de incerteza e variabilidade clínica que devem ser

consideradas na interpretação e na aplicabilidade dos resultados. Trata-se de limitações inerentes ao desenho do estudo e não a falhas metodológicas graves, reforçando a necessidade de estudos adicionais com maior amostra, seguimento prolongado, quantificação de fatores clínicos relevantes e avaliação de diferentes esquemas posológicos para fortalecer a base de evidências sobre o SZC em pacientes em hemodiálise.

6- Conclusão:

A DRC representa um importante problema de saúde pública, marcado pela perda progressiva da função renal e pelas frequentes alterações metabólicas, entre elas a hipercalemia, cuja ocorrência é agravada tanto pela fisiopatologia da doença quanto pelo uso de medicamentos que atuam no SRAA. Nesse cenário, terapias como SZC surgem como alternativas eficazes e seguras para o manejo da hipercalemia, especialmente em pacientes em hemodiálise. O ensaio clínico de Elsayed *et al.* (2025), analisado neste trabalho, contribui para esse campo ao comparar SZC e SPS, oferecendo evidências de boa qualidade metodológica segundo a ferramenta RoB 2, que indicou baixo risco de viés em todos os domínios.

A aplicação da RoB 2 demonstrou ser fundamental para fortalecer a validade e a credibilidade das conclusões extraídas do estudo, permitindo uma avaliação estruturada de potenciais vieses, mesmo diante das limitações reconhecidas pelos autores, tais como amostra reduzida, curto seguimento, ausência de quantificação dietética de potássio e variáveis clínicas não controladas. Apesar dessas limitações, as evidências apresentaram alta consistência interna e efetividade do medicamento para pacientes com DRC em hemodiálise.

Entretanto, a incorporação da RoB 2 em diferentes contextos institucionais e editoriais ainda enfrenta barreiras relevantes, apesar dos avanços metodológicos da ferramenta quando comparada com sua versão anterior. Entre estas barreiras, podemos citar a complexidade da ferramenta, a necessidade de treinamento especializado para julgamento dos domínios, a variabilidade de interpretação entre avaliadores, a exigência de tempo adicional para preenchimento detalhado das perguntas sinalizadoras, e, em alguns contextos, a resistência de editores ou equipes multidisciplinares pouco familiarizadas com metodologias mais recentes de avaliação crítica. Em contextos que demandam avaliação e respostas rápidas, como na UTI e na Clínica de Nefrologia do

Hospital Público Terciário do DF, como revisões rápidas para ATS, o desafio é equilibrar rigor metodológico e prazos reduzidos.

Por outro lado, o uso da RoB 2 mostrou impacto positivo na definição da PICO, ao exigir a especificação prévia do efeito de interesse (*intention-to-treat* ou *per-protocol*), a clareza sobre intervenções, comparadores, desfechos e características do estudo. Essa maior precisão fortalece tanto a pergunta de pesquisa quanto a interpretação dos resultados, contribuindo para revisões mais transparentes e alinhadas às melhores práticas metodológicas internacionais.

Em síntese, conclui-se que a adoção da ferramenta RoB 2 aprimora substancialmente a qualidade das avaliações de risco de viés, fortalece a consistência metodológica de revisões sistemáticas e rápidas e aumenta a confiabilidade das evidências utilizadas na tomada de decisão em saúde. Apesar das barreiras existentes, seu uso tende a se consolidar como padrão em processos de ATS, incluindo a rotina de NTRR, por contribuir diretamente para decisões mais seguras, embasadas e reproduzíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP. *Lokelma® (sodium zirconium cyclosilicate): Prescribing Information*. Wilmington, DE, 2023. Disponível em: <https://www.aspcentral.com/lokelma>. Acesso em: 07/11/2025.

BAKRIS, George L. *et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, v. 383, p. 2219–2229, 2020.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNUDSEN, A. G. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 14. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2021.

COCHRANE RAPID REVIEWS METHODS GROUP. *Updated recommendations for the Cochrane Rapid Reviews Methods Group*. BMJ, v. 384, p. e076335, 2024. DOI: 10.1136/bmj-2023-076335.

CLINICALKEY. *Chronic Kidney Disease*. Elsevier. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com>. Acesso em: 07/11/2025.

CLINICALKEY. *Chronic Kidney Disease Stage 3 or 4, Management*. Elsevier. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com>. Acesso em: 07/11/2025.

ELSAYED, Mohamed Mamdouh *et al. Sodium zirconium cyclosilicate versus sodium polystyrene sulfonate for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients: a randomized clinical trial*. BMC Nephrology, v. 26, n. 227, 2025. DOI: 10.1186/s12882-025-04129-9.

ELSEVIER POINT OF CARE. *Chronic Kidney Disease*. Atualizado em: 8 out. 2025. ClinicalKey. Elsevier BV, 2025. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/67-s2.0-26a91efc-ff97-4e11-b49f-c70331e79cee> Acesso em: 01/11/2025.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Lokelma – Sodium zirconium cyclosilicate: EPAR summary for the public*. Amsterdam: EMA, 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>. Acesso em: 07/11/2025.

Garrity C, Hamel C, Trivella M, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Devane D *et al. Updated recommendations for the Cochrane rapid review methods guidance for rapid reviews of effectiveness*. BMJ 2024; 384 :e076335 doi:10.1136/bmj-2023-076335

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 15. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 15/10/2025.

HIGGINS, Julian P. T. *et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ, v. 343, p. d5928, 2011.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO). *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013.

KOSIBOROD, M. *et al.* *Long-term Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: HARMONIZE Open-Label Extension Study*. Kidney Medicine, v. 1, n. 4, p. 180–190, 2019.

KOSIBOROD, M.; RONIKER, B.; BUSINSKY, D. A. *et al.* *Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: The HARMONIZE randomized clinical trial*. *JAMA*, v. 312, n. 21, p. 2223–2233, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.15688.

MURDOCH, I. A.; GILLIES, D.; PRINSLOO, M. *Treatment of hyperkalaemia with salbutamol in children*. *Archives of Disease in Childhood*, v. 66, p. 1064–1065, 1991.

NAKHOUL, Georges. *Chronic Kidney Disease Stage 3 or 4, Management*. Atualizado em: 20 jun. 2025. Clinical Overview – ClinicalKey. Elsevier BV, 2025. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-V1075 Acesso em: 20/10/2025.

PITT, B.; ANKER, S. D.; BUSHINSKY, D. A. *et al.* *Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in patients with chronic heart failure and hyperkalemia*. *European Heart Journal*, v. 36, n. 24, p. 1503–1512, 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv080.

PITT, Bertram *et al.* *Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes*. *New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 2252–2263, 2021.

RITTER, James M. *et al.* *Rang & Dale: farmacologia*. Tradução: Patricia Lydie Voeux. Revisão técnica: Alessandra Linardi *et al.* 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2025. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786561110228> Acesso em: 01/11/2025.

SAHA, Manish K. *Renal Replacement Therapy, Chronic Kidney Disease*. Atualizado em: 16 nov. 2022. Clinical Overview – ClinicalKey. Elsevier BV, 2022. Acesso em: 15/10/2025.

STERNE, Jonathan A. C. *et al.* *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials*. *BMJ*, v. 366, p. l4898, 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898.

STERNS, R. H.; ROJAS, M.; BERNSTEIN, P.; CHENNUPATI, S. *Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective?* *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 21, n. 5, p. 733–735, 2010. DOI: 10.1681/ASN.2010010079.

WEIR, M. R.; BAKRIS, G. L.; BUSHINSKY, D. A. *et al.* *Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors.* New England Journal of Medicine, v. 372, n. 3, p. 211–221, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1410853.

ANEXOS

Anexo 1 – Tabela 2: Estratégia de busca nas bases de dados

Base de dados	String
PUBMED	<p>#1: (((("Hyperkalemia"[Mesh]) OR (Hyperkalemias)) OR (Hyperpotassemia)) OR (Hyperpotassemias)) Filters: in the last 10 years, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</p> <p>#2: ((sodium zirconium cyclosilicate [Supplementary Concept]) OR (ZS-9 compound)) OR (Lokelma) Filters: in the last 10 years, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</p> <p>#1 AND #2</p> <p>Pesquisa limitada a 10 anos (2015-2025)</p> <p>Estudos incluídos: Estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas.</p> <p>Estratégia de busca final:</p> <p>Search: (#1) AND (#2) Filters:in the last 10 years, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review ("Hyperkalemia"[MeSH Terms] OR ("hyperkalaemia"[All Fields] OR "Hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "Hyperkalemia"[All Fields] OR "hyperkalemias"[All Fields]) OR ("Hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "Hyperkalemia"[All Fields] OR "hyperpotassemia"[All Fields]) OR ("Hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "Hyperkalemia"[All Fields] OR ("2015/07/07 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND ((sodium zirconium cyclosilicate"[Supplementary Concept] OR ("sodium zirconium cyclosilicate"[Supplementary Concept] OR "sodium zirconium cyclosilicate"[All Fields] OR "zs 9 compound"[All Fields]) OR ("sodium zirconium cyclosilicate"[Supplementary Concept] OR "sodium zirconium cyclosilicate"[All Fields] OR "lokelma"[All Fields])) AND ("2015/07/07 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])))) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])))</p>

	<p>Foram usados termos Mesh Terms</p>
BVS	<p>(ciclossilicato de zircônio sódico) OR (sodium zirconium cyclosilicate) AND (hiperpotassemia) OR (hyperkalemia) OR (hiperpotassemia)</p> <p>Pesquisa limitada a 10 anos (2015-2025)</p> <p>Estudos incluídos: Estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas.</p> <p>Estratégia de busca final:</p> <p>(ciclossilicato de zircônio sódico) OR (sodium zirconium cyclosilicate) AND (hiperpotassemia) OR (hyperkalemia) OR (hiperpotassemia) AND db:"MEDLINE") AND type_of_study:"clinical_trials" OR "systematic_reviews") AND (year_cluster:[2015 TO 2025]) AND instance:"lilacsplus"</p> <p>Foram usados para pesquisa as palavras-chaves denominadas Descritores da Saúde (DeCS)</p>

Anexo 2 – Tabela 3: Descrição dos estudos incluídos

Autor/Ano	Fichamento	
<u>Ammar et al., 2025</u>	Tipo de estudo Objetivo	Revisão sistemática Avaliar a eficácia e segurança de terapias emergentes para o manejo da doença renal crônica (DRC), incluindo inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i), agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA), finerenona, sacubitril/valsartana e ligadores de potássio.
	População e Critérios de inclusão/exclusão	Critérios de inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Idade > 18 anos; • Pacientes diagnosticados com Doença Renal Crônica (DRC); • Ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos observacionais; Critérios de exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Estudos publicados em idiomas diferentes do inglês; • Estudos que não apresentaram desfechos renais relevantes para a análise; • Estudos que investigaram medicamentos não incluídos nos critérios de inclusão (SGLT2i, GLP-1RA, finerenona, sacubitril/valsartana ou ligadores de potássio); • Estudos que não incluíram grupo comparador (placebo ou outra medicação); • Estudos com delineamento inadequado ou que não se enquadraram como ensaio clínico randomizado ou estudo observacional.
	Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • A revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA e teve seu protocolo registrado na plataforma PROSPERO (CRD42024570584). • A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus, CINAHL Complete e Web of Science Core Collection, desde a origem até 12 de agosto de 2024. • A estratégia de busca foi elaborada por uma bibliotecária e revisada por outra, utilizando o checklist PRESS. • Os artigos foram organizados e analisados no software Covidence. • Dois revisores (AA e CG) realizaram de forma independente a triagem de títulos, resumos e textos completos. Os conflitos foram resolvidos por um terceiro revisor (ML). • A extração de dados também foi feita por dois revisores (AA e CG), com resolução de conflitos por ML. • As informações extraídas incluíram dados sobre participantes, intervenções, comparadores e desfechos.

	<ul style="list-style-type: none"> • A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cochrane Risk of Bias 2.0 para ensaios clínicos randomizados; ◦ ROBINS-I para estudos observacionais. • A terminologia utilizada seguiu as definições da KDIGO, embora os desfechos tenham sido reportados conforme descrito originalmente em cada estudo.
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Desfechos renais gerais (avaliados para todas as terapias):</u> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Necessidade de terapia de substituição renal (KRT); ◦ Redução sustentada* da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG); ◦ Mortalidade geral ◦ Morte por causas renais • <u>Desfechos específicos para ligadores de potássio:</u> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Alterações nos níveis séricos de potássio ◦ Capacidade de manter o uso contínuo de ores do sistema renina-angiotensina (RASI) ou ionistas do receptor de mineralocorticoides (MRA) <p><i>* A definição de “sustentada” variou entre os estudos</i></p>
Resultados	<p><u>Efeito sobre níveis de potássio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Os ligadores de potássio, como patiromer e zirconium cyclosilicate (SZC), promovem redução significativa dos níveis séricos de potássio em pacientes com hiperpotassemia crônica. Reduções variaram aproximadamente de 0,65 a 1,23 mEq/L dependendo da gravidade da hiperpotassemia. <p><u>Manutenção de RASI e antagonistas da aldosterona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos demonstraram que o uso de ligadores de potássio ajuda a manter a continuidade de inibidores do sistema renina-angiotensina (RASI) e antagonistas do receptor mineralocorticoide (MRA), como a espiromolactona. Por exemplo, no estudo AMBER, 86% dos pacientes que receberam patiromer mantiveram a espiromolactona versus 66% no grupo placebo. <p><u>Desfechos clínicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dados observacionais sugerem que o uso prolongado de patiromer pode estar associado a menor risco de falência renal, necessidade de terapia renal substitutiva e morte, embora evidências clínicas robustas ainda sejam limitadas.

		<p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos gastrointestinais foram relatados com maior frequência em usuários de ligadores de potássio. Hipocalemia foi rara.
	Limitações	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de ensaios clínicos randomizados (RCTs) com desfechos clínicos robustos: A maioria dos estudos avaliou apenas a redução dos níveis séricos de potássio e a manutenção do uso de medicamentos como RASI e MRA, sem abordar diretamente desfechos clínicos relevantes, como mortalidade ou progressão da doença renal.
		<ul style="list-style-type: none"> Número limitado de estudos e tamanho amostral reduzido: A generalização dos resultados é prejudicada pelo pequeno número de estudos disponíveis, com amostras reduzidas e curta duração de acompanhamento.
		<ul style="list-style-type: none"> Predominância de estudos observacionais com risco de viés: As evidências sobre desfechos clínicos provêm majoritariamente de estudos observacionais, sujeitos a vieses e fatores de confusão que limitam a validade causal dos achados.
		<ul style="list-style-type: none"> Limitações práticas e eventos adversos: O uso de ligadores de potássio apresenta restrições práticas, como a necessidade de espaçamento entre o uso de patiromer e outros medicamentos devido à possível interferência na absorção. Além disso, efeitos adversos gastrointestinais foram relatados com maior frequência nessa classe terapêutica.
	Conclusão	<p>Ligadores de potássio, como patiromer e zirconium cyclosilicate (S2C), são estratégias eficazes para controle da hiperpotasssemia em pacientes com DRC, permitindo a continuidade do uso de RASI e MRAs, que são fundamentais para retardar a progressão da doença. Apesar de ainda haver escassez de estudos com desfechos clínicos robustos, evidências observacionais sugerem benefícios em mortalidade e função renal. O uso desses agentes deve considerar fatores como tolerabilidade, interações medicamentosas e viabilidade prática no contexto individual de cada paciente.</p>
<u>Elsayed et al., 2025</u>	Tipo de estudo	Estudo clínico randomizado
	Objetivo	Comparar a eficácia e a segurança do S2C e do SPS no tratamento da hipercalemia em pacientes em hemodiálise
	População e Critérios de	Critérios de inclusão:

	inclusão/exclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Idade > 18 anos; • Pacientes com doença renal crônica terminal (ESRD); • Potássio sérico pré-diálise > 5 mEq/L; • Tratamento regular por hemodiálise (HD)*. <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doenças do trato gastrointestinal (sangramento, constipação, histórico de endoscopia, má absorção, diarreia aguda ou crônica, perfuração, necrose, colite isquêmica, cirurgia do trato gastrointestinal); • Uso crônico de laxantes; • Infarto do miocárdio (IM); • Convulsões, AVC ou evento tromboembólico nas 8 semanas anteriores ao estudo; • Síndrome coronariana aguda (SCA); • Trombose recente; • Gravidez; • Amamentação; • Recusou-se a participar; • Tratamento para hipercalemia nas 2 semanas anteriores ao estudo. <p>* Três vezes por semana, com dialisadores de alto fluxo, quatro horas por sessão de hemodiálise, por mais de três meses, concentração de potássio no dialisado fixada em 2 mmol/L para todos os pacientes.</p>
	Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes foram randomizados utilizando a técnica de randomização em blocos para receber: Sodium zirconium cyclosilicate (SZC) 5 g, 3 vezes semana, em dias sem diálise (15 g/semana); Ou, Sodium polystyrene sulfonate (SPS) 15 g, 3 vezes semana, em dias sem diálise (45 g/semana), por 8 semanas. • Cada paciente recebeu um código de identificação, e o sigilo da alocação foi garantido pelo uso da técnica de randomização com envelopes fechados e lacrados. • Todos os pacientes receberam aconselhamento dietético padrão para otimizar a ingestão nutricional, conforme as diretrizes do Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), e foram monitorados de perto durante o período do estudo. • A avaliação da ingestão alimentar foi feita por meio de registro alimentar de 3 dias. • Em pacientes com volume residual de urina (UOP), o uso de diuréticos foi proibido durante o estudo para evitar interferência na remoção de potássio. <ul style="list-style-type: none"> • O ensaio clínico foi registrado no

		Clinicaltrials.gov (NCT06029179) em 09/01/2023 e conduzido de acordo com a declaração CONSORT 2010.
Desfechos	<p>Desfecho primário: Avaliar a alteração nos níveis de potássio sérico ao longo das 8 semanas do estudo.</p> <p>Desfechos secundários*:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteração no peso interdialítico 2. Alteração na pressão arterial 3. Avaliação de parâmetros laboratoriais 4. Necessidade de terapia de resgate para hipercalemia, utilizando agentes diferentes de Szc e Sps, como: <ol style="list-style-type: none"> a. Agonistas beta-adrenérgicos b. Insulina/glicose (quando o nível de potássio sérico > 6 mmol/L) <p>*Os pacientes foram monitorados quanto à ocorrência de eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves durante o estudo e por 8 semanas após o seu término.</p>	
Resultados	<p>Características basais dos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 pacientes em hemodiálise (HD) foram avaliados para participação. • 19 foram excluídos (7 faltaram ≥1 sessão de HD; 4 recusaram participar). • 120 pacientes completaram o estudo. • 60 receberam Szc (15 g/semana) e 60 receberam Sps (45 g/semana) por 8 semanas. • Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, sexo, comorbidades, índice de massa corporal (IMC), duração da HD, tipo de acesso vascular, causa da ESRD, dados relacionados à diálise, adequação da diálise (Kt/V), presença de volume residual de urina e parâmetros laboratoriais (Tabela 1). <p>Efeito do Szc e Sps sobre o potássio sérico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No início, sem diferença significativa nos níveis de potássio sérico entre os grupos ($p=0,892$). • Após início do tratamento, potássio sérico caiu significativamente em ambos os grupos desde a primeira semana até o final do estudo ($p<0,001$ em ambos). • Os níveis de potássio no grupo Szc foram significativamente menores que no grupo Sps durante todo o estudo ($p<0,001$). • No grupo Szc, a normocalemia (<5 mmol/L) foi alcançada após 2 semanas; no grupo Sps, somente após 6 semanas (Figura 2). <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganho de peso interdialítico (IDWG), pressão arterial, sódio, cálcio, fósforo e albumina séricos não diferiram significativamente entre os grupos no início e ao final do estudo. 	

		<p>Terapia de resgate para hipercalemia foi necessária em 4 pacientes do grupo SPS e 2 do grupo SZC, sem diferença significativa ($p=0,678$) (Tabela 2).</p> <p><u>Segurança e eventos adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos graves ocorreram em 2 pacientes do grupo SZC (infarto do miocárdio, infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter) e em 3 pacientes do grupo SPS (trombose do shunt, edema pulmonar e infecção grave no tórax) ($p=1,000$). Efeitos colaterais gastrointestinais (diarreia, constipação, náusea) foram reportados em 3 pacientes do grupo SZC e 7 do grupo SPS, levando à interrupção do medicamento em um paciente. SZC foi significativamente melhor tolerado quanto ao sabor do que o SPS ($p<0,001$).
<p><u>Gruver et al., 2023</u></p>	<p>Limitações</p>	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho da amostra relativamente pequeno ($n=120$); Duração curta do acompanhamento (8 semanas); Doses fixas utilizadas para ambos os fármacos; Ausência de cálculo da ingestão dietética de potássio (mEq/dia); Falta de quantificação da diurese residual (UOP); Não avaliação da frequência dos movimentos intestinais; Ausência de fase cruzada (crossover).
	<p>Conclusão</p>	<p>O SZC demonstrou eficácia superior ao alcançar a normalização mais rápida dos níveis de potássio e manter os níveis séricos dentro da faixa alvo em comparação ao SPS. Seu perfil de segurança favorável, com menos efeitos colaterais gastrointestinais, sugere que o SZC pode ser uma alternativa mais eficaz e bem tolerada para o manejo da hipercalemia em pacientes em hemodiálise.</p>
	<p>Tipo de estudo</p> <p>Objetivo</p>	<p>Revisão sistemática</p> <p>Avaliar eficácia e segurança do poliestireno sulfonato de sódio (SPS), patiromer e ciclossilicato de zircônio sódico (SZC)</p>
	<p>População e Critérios de inclusão/exclusão</p>	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudos clínicos randomizados (RCTs); População com diagnóstico de DRC; Estudos com desfecho primário relacionado à concentração sérica de potássio; Publicações em inglês. <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudos que não incluíram pacientes com DRC;

		<ul style="list-style-type: none"> • Estudos sem dados publicados; • Estudos que não abordaram potássio sérico como desfecho primário; • Estudos duplicados.
	Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • A busca foi realizada no PubMed seguindo as diretrizes PRISMA; • Termos utilizados: “chronic kidney disease” e “hyperkalemia” com SPS, patiromer e SZC; • Foram incluídos apenas RCTs com seres humanos e idioma inglês; • O processo de triagem levou à inclusão de 8 estudos.
	Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de potássio sérico; • Normocalemia sustentada; • Ocorrência de efeitos adversos (como edema, constipação, hipomagnesemia, entre outros); • Em alguns estudos, manutenção do uso de RAASI (em análises secundárias).
	Resultados	<p>SPS (Kayexalate™):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa do potássio (média de até -1,25 mEq/L em 7 dias); • Efeitos adversos incluem dor abdominal, anorexia e possível aumento da pressão arterial; • Risco raro de necrose colônica. <p>Patiromer (Veltassa™):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduções variando de -0,35 a -0,97 mEq/L dependendo da dose e gravidade da hiperpotassemia; • Eficaz em manter normocalemia por até 52 semanas; • Adversidades gastrointestinais (constipação, desconforto abdominal); • Sem efeito significativo em pressão arterial ou edema. <p>SZC (Lokelma™):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa do potássio dentro de 48–72 horas; • Normocalemia mantida por até 1 ano em pacientes com diferentes estágios da DRC; • Efeitos adversos incluem edema e hipertensão, especialmente em pacientes com eTGF <30.
	Limitações	<ul style="list-style-type: none"> • Amostras pequenas (33–306 participantes); • Discrepâncias entre protocolos de dose usados e doses aprovadas pela FDA; • Falta de estudos comparativos diretos entre os três medicamentos; • Alguns estudos com viés potencial por inclusão limitada (ex.: apenas pacientes brancos em um dos estudos com patiromer).
	Conclusão	As três resinas orais trocadoras de potássio demonstraram eficácia na redução dos níveis séricos de potássio em pacientes com DRC.

		<p>Patiromer se destaca por não conter sódio, tendo menor risco de aumento de pressão arterial e edema. Já SPS, apesar de eficaz, apresenta maior risco de efeitos adversos gastrointestinais sérios. SZC mostra-se promissor em resultados de longo prazo, mas seu conteúdo de sódio pode ser uma preocupação em pacientes mais graves. Estudos comparativos diretos entre as três opções são necessários.</p>
<u>Shrestha et al., 2021</u>	Tipo de estudo	Revisão sistemática e meta-análise
	Objetivo	Avaliar a segurança e o perfil de efeitos adversos do patiromer e do sodium zirconium cyclosilicate (SZC) no tratamento da hipercalemia, comparando com placebo ou cuidados padrão (standard of care – SOC).
	População e Critérios de inclusão/exclusão	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade > 18 anos; • Pacientes com hipercalemia utilizando patiromer ou SZC, com comparação contra placebo ou SOC; • Ensaios clínicos randomizados, coortes, estudos transversais e caso-controle. <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artigos editoriais; • Comentários; • Visões de opinião; • Estudos sem dados adequados sobre segurança, eficácia ou custo-benefício dos medicamentos.
	Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida conforme as diretrizes PRISMA e registrada na plataforma PROSPERO sob o número CRD42020223468. • A busca por estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, Web of Science e CINAHL, sem restrição de data até 10 de novembro de 2020. • A estratégia de busca utilizou termos relacionados a hipercalemia, patiromer e sodium zirconium cyclosilicate (SZC), sendo adaptada conforme a base pesquisada. • Os artigos foram triados e organizados utilizando as ferramentas Covidence e EndNote X9. • Dois revisores independentes realizaram a triagem de títulos, resumos e textos completos. Conflitos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor. • A extração de dados foi realizada de forma padronizada, incluindo informações sobre características dos participantes, intervenções, comparadores, desfechos e eventos adversos. • A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi conduzida com: • Cochrane Risk of Bias 2.0 para ensaios

		<p>clínicos randomizados (RCTs);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Joanna Briggs Institute checklist para estudos observacionais. • Os desfechos foram extraídos conforme descritos em cada estudo e apresentados de maneira padronizada sempre que possível. • A análise estatística foi realizada utilizando o software RevMan 5.4, com cálculo de odds ratios (ORs) e intervalos de confiança de 95%, adotando modelo de efeitos aleatórios devido à heterogeneidade dos estudos.
	Desfechos	<p><u>Desfecho primário:</u> Avaliar a eficácia do patiromer e do sodium zirconium cyclosilicate (S2C) na redução da hipercalemia, por meio da comparação da ocorrência de normocalemia entre os grupos intervenção e controle (placebo ou cuidados padrão).</p> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocorrência de eventos adversos gerais relacionados ao uso de patiromer ou S2C. 2. Ocorrência de eventos adversos graves (SAEs). 3. Taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. 4. Incidência de eventos adversos específicos, como: <ul style="list-style-type: none"> a. Constipação b. Diarreia c. Náuseas d. Edema e. Hipocalemia f. Hipomagnesemia 5. Comparação da frequência de eventos adversos entre diferentes dosagens de S2C (5g vs. 10g). <p>Observação: Os pacientes incluídos nos estudos foram monitorados quanto à presença de eventos adversos durante e após o período de intervenção, conforme a duração específica de acompanhamento de cada estudo incluído na meta-análise.</p>
	Resultados	<p><u>Características dos estudos incluídos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Foram incluídos 10 estudos na meta-análise; • Quatro estudos avaliaram o uso de patiromer e seis estudos avaliaram o uso de sodium zirconium cyclosilicate (S2C); • A maioria dos estudos era de desenho randomizado e controlado, com duração média variando entre 2 e 52 semanas; • A população incluía principalmente adultos com hipercalemia associada a doença renal crônica (DRC), insuficiência cardíaca e uso de

		<p>inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os critérios de inclusão e exclusão variaram entre os estudos, mas geralmente excluíam pacientes com hipercalemia grave, alterações gastrointestinais relevantes ou hipocalolemia prévia. <p><u>Efeitos do patiromer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiromer foi associado a uma redução significativa no risco de hipercalemia em comparação com placebo ou tratamento padrão (OR = 0,44; IC 95%: 0,22–0,89; p = 0,02); • A taxa de eventos adversos gerais foi semelhante ao controle (OR = 0,95; IC 95%: 0,77–1,18; p = 0,64); • Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos adversos graves (OR = 1,09; IC 95%: 0,50–2,37; p = 0,84) nem na taxa de descontinuação do tratamento (OR = 0,85; IC 95%: 0,50–1,45; p = 0,55); • Os principais efeitos colaterais gastrointestinais reportados foram constipação, diarreia, náusea e hipomagnesemia, mas sem diferença significativa em relação ao controle. <p><u>Efeitos do SZC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O uso de SZC (10g) foi associado a uma maior ocorrência de edema periférico em comparação ao controle (OR = 6,77; IC 95%: 1,03–44,25; p = 0,05); • Eventos adversos graves e descontinuação do tratamento não diferiram significativamente entre SZC e controle (SAEs: OR = 0,86; IC 95%: 0,49–1,52; p = 0,60 Descontinuação: OR = 0,91; IC 95%: 0,43–1,93; p = 0,80); • A comparação entre doses de SZC (10g vs. 5g) revelou maior incidência de edema com a dose de 10g (OR = 3,13; IC 95%: 1,19–8,27; p = 0,02); • Não foram observadas diferenças significativas entre as doses em relação a outros eventos adversos como náusea, constipação ou diarreia. <p><u>Segurança e tolerabilidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambos os fármacos apresentaram bom perfil de segurança geral, sem aumento significativo de eventos adversos graves; • Patiromer demonstrou ser bem tolerado em longo prazo, com baixa taxa de descontinuação; • SZC teve tolerabilidade semelhante, embora com maior risco de edema, especialmente com doses mais elevadas.
	<p>Limitações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número limitado de estudos incluídos na meta-análise (n=10); • Amostras pequenas em vários dos estudos avaliados; • Curto tempo de acompanhamento em alguns ensaios clínicos (alguns com apenas

		<p>2 semanas);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populações heterogêneas quanto à etiologia da hipercalemia e comorbidades; • Pouca representatividade de pacientes em diálise ou transplantados renais; • Dados incompletos sobre parâmetros clínicos relevantes, como ingestão dietética e função gastrointestinal; • Ausência de comparação direta entre patiromer e SXC na maioria dos estudos; • Possibilidade de viés de publicação, dada a escassez de estudos negativos ou neutros; • Limitações metodológicas em estudos observacionais incluídos, com risco moderado de viés.
	Conclusão	O patiromer e o SXC demonstraram eficácia na redução dos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia, apresentando bom perfil de segurança em comparação ao placebo ou tratamento padrão. O SXC mostrou ação mais rápida, sendo mais adequado para o controle da hipercalemia aguda, embora associado a maior risco de edema, especialmente em doses mais altas. O patiromer, por sua vez, apresentou tolerabilidade sustentada e menor risco de eventos adversos específicos, sendo mais indicado para o manejo da hipercalemia crônica. Ambos os fármacos representam alternativas modernas e seguras à resina de sulfonato de poliestireno (SPS) no tratamento da hipercalemia.
<u>Natale et al., 2020</u>	Tipo de estudo	Revisão sistemática e meta-análise
	Objetivo	Avaliar os benefícios e malefícios dos quelantes de potássio no tratamento da hipercalemia crônica em adultos com doença renal crônica (DRC), considerando tanto agentes novos (patiromer, SXC) quanto antigos (resinas de sulfonato de poliestireno).
	População e Critérios de inclusão/exclusão	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos e crianças com DRC, com hipercalemia crônica ou em risco de desenvolvê-la; • Estudos com pacientes em tratamento conservador, em diálise ou transplantados renais; • Ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos controlados quase-randomizados; • Comparações entre quelantes de potássio e placebo, cuidados padrão, outras resinas, diferentes doses ou vias de administração. <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos que abordam manejo agudo da hipercalemia (uso de salbutamol, insulina-dextrose, bicarbonato, etc.); • Estudos conduzidos exclusivamente em ambiente hospitalar.
	Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Conduzida segundo diretrizes Cochrane,

	<p>com uso da ferramenta GRADE para avaliação da qualidade da evidência;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Busca realizada no Registro Cochrane de Estudos sobre Rim e Transplante até 10 de março de 2020, com fontes como CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, ClinicalTrials.gov e ICTRP; • Inclusão de artigos completos, resumos de conferência e registros de estudos; • Dois revisores independentes realizaram triagem, extração e avaliação do risco de viés; • A metanálise foi realizada com modelo de efeitos aleatórios, com estimativas expressas como risco relativo (RR) ou diferença de médias (MD) e intervalo de confiança de 95%; • Desfechos agrupados conforme duração (curto, médio e longo prazo) e estratificados por tipo de quelante (novo vs. antigo).
Desfechos	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidade por todas as causas; 2. Mortalidade cardiovascular; 3. Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL); 4. Sintomas gastrointestinais (diarreia, constipação, náusea, vômitos). <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nível sérico de potássio; 2. Arritmias cardíacas; 3. Hospitalizações; 4. Participação em atividades de vida; 5. Complicações no acesso vascular; 6. Rejeição e perda do enxerto renal; 7. Fadiga; 8. Infecções; 9. Câncer; 10. Pressão arterial sistólica e diastólica; 11. Eventos adversos e interrupções do tratamento.
Resultados	<p><u>Características basais dos pacientes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Foram incluídos 15 estudos randomizados, totalizando 1.849 participantes adultos com doença renal crônica (DRC), dos quais 12 estudos envolveram pacientes não dialíticos e 3 estudos incluíram pacientes em hemodiálise (HD). • A maioria dos participantes apresentava hipercalemia associada ao uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA)

	<p>e outras comorbidades como diabetes, hipertensão e insuficiência cardíaca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A idade média variou de 53,1 a 73 anos, e o tempo de acompanhamento variou entre 12 horas e 52 semanas (mediana de 4 semanas). • Não foram observadas diferenças relevantes entre os grupos quanto ao estágio da DRC ou comorbidades clínicas principais nos estudos que compararam diretamente intervenções. <p><u>Efeito dos quelantes de potássio sobre o potássio sérico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No início do tratamento, não houve diferença significativa nos níveis séricos de potássio entre os grupos placebo e intervenção; • O uso de patiromer ou SZC foi associado a redução significativa do potássio sérico ao final do tratamento: <ul style="list-style-type: none"> ○ Redução média: $-0,62$ mEq/L (IC 95%: $-0,97$ a $-0,27$; $p < 0,001$), evidência de baixa certeza. • Em análises separadas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Agentes novos (patiromer/SZC): redução média de $-0,45$ mEq/L; ○ Agentes antigos (SPS/CPS): redução média de $-1,04$ mEq/L. • Embora ambos os tipos de quelantes tenham sido eficazes, os estudos não avaliaram diretamente o tempo necessário para alcançar normocalemia, nem compararam diretamente os agentes entre si. <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade por todas as causas: não houve diferença significativa entre os grupos (RR 0,69; IC 95%: 0,11–4,32; 4 estudos; <i>evidência de baixa certeza</i>). • Mortalidade cardiovascular: apenas um evento foi registrado; não houve diferença significativa (RR 3,06; IC 95%: 0,13–74,24; evidência muito incerta). • Qualidade de vida (HRQoL): avaliada em apenas um estudo, sem diferença significativa. • Pressão arterial sistólica e diastólica: discreta redução com o uso de quelantes (sistólica: $-3,73$ mmHg), mas sem impacto clínico relevante. • Hospitalizações, arritmias cardíacas, rejeição de transplante, fadiga ou infecções: não avaliadas ou dados insuficientes para análise conclusiva. <p><u>Segurança e eventos adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais (diarreia, constipação, náusea e vômito) foram os mais frequentemente relatados: <ul style="list-style-type: none"> ○ Constipação: RR 1,58 (IC 95%: 0,71–3,52); <i>evidência de baixa certeza</i>;
--	--

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Diarreia e náuseas: ocorreram em ambos os grupos com pequena variação, sem significância estatística. ● Eventos adversos graves: não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento e controle; ● Comparação entre doses (alta vs. baixa de patiromer): não houve diferença em mortalidade ou eventos adversos graves;
	Limitações	<ul style="list-style-type: none"> ● Baixa qualidade e curto tempo de acompanhamento na maioria dos estudos; ● Ausência de dados em crianças; ● Heterogeneidade metodológica e clínica; ● Falta de estudos com avaliação de desfechos clínicos importantes (ex: arritmias, hospitalizações); ● Possibilidade de viés de publicação; ● Risco de viés elevado em vários estudos.
	Conclusão	<p>A evidência atual é insuficiente para orientar com segurança a escolha entre diferentes quelantes de potássio em pacientes com DRC e hipercalemia crônica. Embora patiromer e SZC reduzam os níveis de potássio, não está claro se melhoram desfechos clínicos relevantes. São necessários ensaios clínicos maiores, com acompanhamento prolongado e foco em desfechos como mortalidade, eventos cardiovasculares e qualidade de vida.</p>