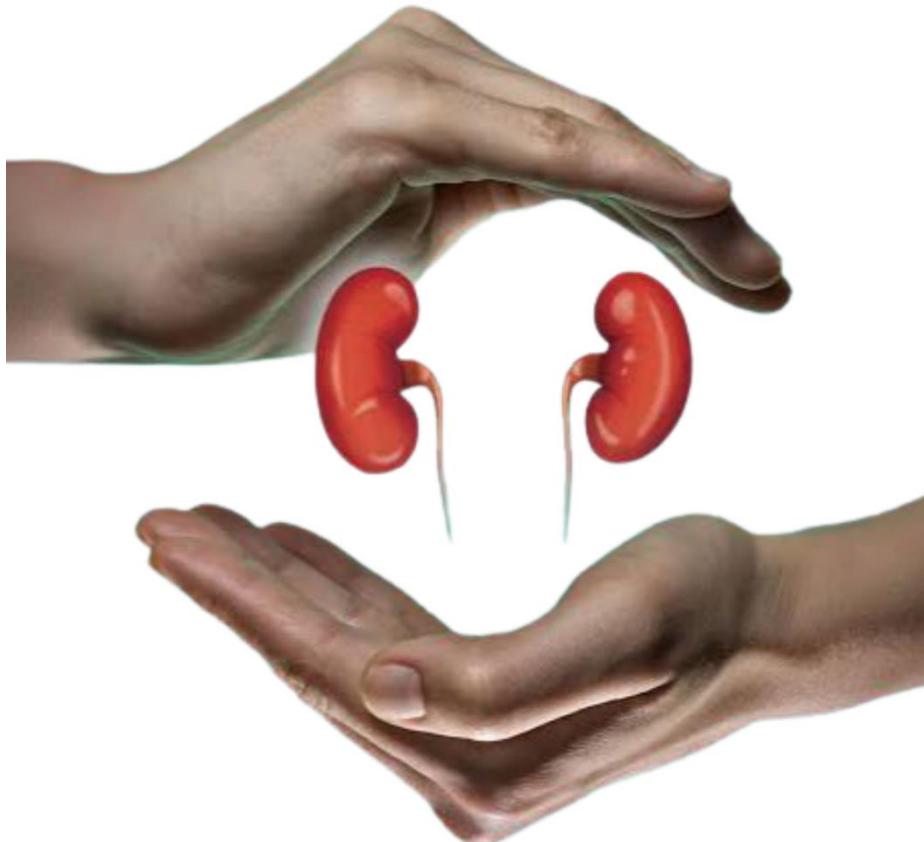




UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

SILVIA BEATRIZ PEIXOTO ORNELLAS

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO NO
TRATAMENTO DA HIPERCALEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: UMA NOTA TÉCNICA DE REVISÃO RÁPIDA**



BRASÍLIA-DF

2025

SILVIA BEATRIZ PEIXOTO ORNELLAS

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO NO
TRATAMENTO DA HIPERCALEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: UMA NOTA TÉCNICA DE REVISÃO RÁPIDA**

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

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

BRASÍLIA-DF

2025

SILVIA BEATRIZ PEIXOTO ORNELLAS

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO NO
TRATAMENTO DA HIPERCALEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: UMA NOTA TÉCNICA DE REVISÃO RÁPIDA**

Aprovado em: Brasília, 03 de dezembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

Instituição: Universidade de Brasília

Presidente da Banca

Msc Angela Rosa André

Instituição Hospital das Forças Armadas

Membro externo

Msc Otávio Luis Ramos Monteiro

Instituição Hospital das Forças Armadas

Membro externo

BRASÍLIA-DF

2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora, professora Patrícia Medeiros de Souza, pelo constante apoio, dedicação e incentivo ao longo desta trajetória. Sua orientação foi fundamental não apenas para a realização deste trabalho, mas também para o meu crescimento acadêmico e profissional. Sou imensamente grata pelas oportunidades e experiências proporcionadas, que contribuíram de forma significativa para a minha formação.

Estendo meus agradecimentos ao Hospital das Forças Armadas (HFA) e a todos os profissionais com quem tive a oportunidade de trabalhar. O aprendizado adquiridos nesse ambiente foram essenciais para o desenvolvimento deste estudo e para a ampliação da minha visão sobre a atuação farmacêutica no NATS.

Agradeço, ainda, ao professor Omar Estrada, por ter estado ao meu lado durante grande parte da graduação, compartilhando não apenas seu vasto conhecimento em Fitoquímica, mas também valiosos conselhos sobre a vida. Sua orientação, paciência e apoio nos dias bons e difíceis contribuíram profundamente para a minha formação pessoal e profissional.

Agradeço, também, aos meus pais, Virgílio e Zélia, por todo o amor, incentivo e suporte incondicional ao longo desta jornada, minha maior fonte de inspiração em dedicação e esforço.

E aos meus amigos, em especial, Maria e Yasmin, por estarem ao meu lado desde a adolescência, em todos os momentos, e com quem desejo manter uma amizade eterna. Agradeço, ainda, a Guillherme, Gabriely e Nathalee, pessoas que cruzaram o meu caminho dentro da UnB e a quem sou profundamente grata por tornarem a minha graduação mais leve e por serem um verdadeiro porto seguro dentro da universidade.

RESUMO

Introdução: A partir de demandas da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e da Clínica de Nefrologia do Hospital das Forças Armadas (HFA) foi realizada uma avaliação das evidências científicas sobre eficácia e segurança no uso do ciclossilicato de zircônio sódico (Lokelma®) em pacientes adultos com hipercalemia na Doença Renal Crônica (DRC). A DRC ou Insuficiência Renal Crônica (IRC) é caracterizada pela redução da função renal, na qual as funções relacionadas à homeostasia são comprometidas, o que causa o aparecimento de anormalidades de volume e composição dos líquidos corporais. Outro fator é o acúmulo excessivo de potássio, ocasionando hipercalemia que pode resultar em óbito em curto prazo caso não seja realizada uma intervenção. Um dos fármacos usados na hipercalemia é o ciclossilicato de zircônio sódico (SZC, também denominado ZS-9), uma resina trocadora de cátions administrada por via oral. Seu uso é recomendado para pacientes com DRC nos estágios 3b a 5 ou insuficiência cardíaca que apresentem potássio sérico $\geq 6,0$ mmol/L e que não estejam em diálise, quando a hipercalemia impede o uso ideal de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA). Desta forma, esta Nota Técnica de Revisão Rápida (NTRR) tem como objetivo avaliar a incorporação do SZC para hipercalemia em pacientes com DRC no âmbito do HFA.

Métodos: Esta NTRR foi conduzida de acordo com os critérios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O estudo reuniu e sintetizou as evidências disponíveis provenientes de estudos primários e secundários, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas (RSs), com o objetivo de responder a pergunta "Qual é a eficácia e a segurança do uso do ciclossilicato de zircônio sódico (Lokelma®), em comparação ao poliestirenossulfonato de cálcio (Sorcal® ou Calnate®), poliestirenossulfonato de sódio, patiromer (Veltassa®) ou placebo, no tratamento da hipercalemia em pacientes adultos com doença renal crônica?". Para busca de evidências científicas relacionadas à pergunta PICO elaborada, foram utilizadas as bases de dados: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na base de dados PubMed foram utilizados descritores controlados do MeSH (Medical Subject Headings). Já na base BVS, as palavras-chave utilizadas foram os DeCS (Descritores em Ciências da

Saúde). As buscas nas bases de dados foram realizadas utilizando restrição de data para 10 anos. A pesquisa em bases de dados realizada no mês de maio/2025 identificou 34 estudos relevantes. Após exclusão das duplicatas e triagem dos textos completos por dois revisores de forma independente e cega, 5 artigos foram incluídos. O ECR incluído foi analisado para risco de viés pela plataforma RoB 2 (Risk of Bias 2) e as RSs foram avaliadas em relação a qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR 2.

Resultados: O desfecho de interesse principal da pergunta PICO definida para esta NTRR foi devidamente alcançado nas quatro revisões sistemáticas: Ammar et al., 2025, Shrestha et al., 2021, Natale et al., 2020 e Gruver et al., 2023, e um estudo clínico randomizado: Elsayed et al., 2025. Estudos demonstraram que os quelantes modernos, como o patiromer e o Szc, são eficazes na redução dos níveis séricos de potássio e possibilitam a manutenção da terapia com os iSRAA e antagonistas do receptor de mineralocorticoides (MRA) em pacientes com hipercalemia. O ECR observou que a normocalemia foi alcançada de forma mais rápida no grupo Szc, após 2 semanas, enquanto no grupo poliestirenossulfonato de sódio (SPS) foi atingida apenas após 6 semanas, com níveis de potássio significativamente mais baixos no grupo Szc durante todo o acompanhamento ($p<0,001$). O Szc também demonstrou melhor tolerabilidade gastrointestinal, com menos eventos adversos como constipação e náuseas, e maior aceitação do paladar em relação ao SPS. Esses achados sustentam o desempenho superior do Szc quanto à eficácia no controle da hipercalemia em pacientes com DRC. Na comparação dos quelantes modernos com agentes antigos, como o poliestirenossulfonato de sódio (SPS) e o poliestirenossulfonato de cálcio (CPS), observou-se que a redução média dos níveis de potássio foi menor com os agentes modernos (como patiromer e Szc) em relação aos agentes antigos. Entretanto, esse achado baseia-se em número limitado de estudos comparativos diretos, com baixa qualidade metodológica e curto tempo de seguimento, não havendo diferenças estatisticamente significativas nos demais desfechos avaliados, o que impede a formulação de conclusões definitivas.

Conclusão: Desta forma, embora sejam desejáveis avaliações adicionais sobre desfechos clínicos robustos, como mortalidade, qualidade de vida e

hospitalizações, tais desfechos extrapolam a pergunta clínica definida nesta NTRR. No contexto analisado, a evidência disponível sobre a eficácia na normalização do potássio sérico, aliada a um perfil de segurança aceitável demonstrado em estudos de alta qualidade, é suficiente para respaldar a indicação do SZC. Desta forma, somos favoráveis à sua incorporação para pacientes com DRC não dialíticos com taxa de filtração glomerular (TFG) <30 mL/min/1,73m², considerando sua eficácia na redução da hipercalemia e sua melhor tolerabilidade gastrointestinal em comparação aos demais agentes. Ressalta-se que a recomendação deve ser condicionada ao monitoramento clínico rigoroso, especialmente quanto à ocorrência de edema, e à realização periódica de exames laboratoriais para avaliação da função renal e do equilíbrio eletrolítico.

Palavras-chave: doença renal crônica; hipercalemia; adultos; ciclossilicato de zircônio sódico.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMSTAR-2 - A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews 2
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- BMJ - British Medical Journal
- BRA - Bloqueador do Receptor de Angiotensina II
- CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
- CPS - Poliestirenossulfonato de Cálcio
- DMO-DRC - Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica
- DRC - Doença Renal Crônica
- ECG - Eletrocardiograma
- eTFG - Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular
- ECR - Ensaio Clínico Randomizado
- IECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
- iSRAA - Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- MRA - Antagonista do Receptor de Mineralocorticoides
- NTRR - Nota Técnica de Revisão Rápida
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence
- PICO - População, Intervenção, Comparação e Desfecho
- QALY - Quality Adjusted Life Year (Ano de Vida Ajustado pela Qualidade)
- RAC - Razão Albumina/Creatinina
- RoB 2 - Risk of Bias 2
- SPS - Poliestirenossulfonato de Sódio
- SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- SGLT2i - Inibidores do Cotransportador Sódio-Glucose Tipo 2
- SZC - Ciclossilicato de Zircônio Sódico
- TEA - Taxa de Excreção de Albumina
- TFG - Taxa de Filtração Glomerular
- UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO..... | 1 |
| 1.1.1 FISIOLOGIA RENAL..... | 1 |
| 1.1.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA | 2 |
| 1.2 DESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA E MECANISMO DE AÇÃO DO CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO (SZC OU ZS-9) | 13 |
| 1.3 INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS | 15 |
| 1.3.1 REGISTRO SANITÁRIO..... | 15 |
| 1.3.2 AVALIAÇÃO DA CONITEC | 15 |
| 2. OBJETIVO | 16 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 16 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 17 |
| 3. METODOLOGIA | 17 |
| 3.1 QUESTÃO ESTRUTURADA COM A ESTRATÉGIA PICO..... | 17 |
| 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIO DE ELIGIBILIDADE | 18 |
| 3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 18 |
| 3.4 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS | 19 |
| 3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS..... | 19 |
| 4. RESULTADOS..... | 19 |
| 4.2 COMPARADORES | 20 |
| 4.2 EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS QUELANTES DE POTÁSSIO | 22 |
| 4.3 EVENTOS ADVERSOS | 26 |
| 5. DISCUSSÃO | 26 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 28 |
| 7. CONCLUSÃO | 28 |
| 8. REFERÊNCIAS..... | 30 |
| 9. APÊNDICES | 33 |

1. INTRODUÇÃO

Uma Nota Técnica de Revisão Rápida (NTRR) é um documento que sintetiza, de forma estruturada e ágil, as melhores evidências científicas disponíveis para apoiar decisões em saúde, combinando rigor metodológico com rapidez e oferecendo respostas confiáveis mesmo em cenários de tempo ou recursos limitados. Trata-se de um instrumento claro, prático e focado no essencial, capaz de recomendar condutas embasadas nas melhores evidências e auxiliar gestores e profissionais de saúde na definição de recomendações clínicas e administrativas (HÉRCULES et al., 2023; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025).

Esta NTRR foi elaborada a partir de demandas da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e da Clínica de Nefrologia do Hospital das Forças Armadas (HFA) para avaliar evidências científicas sobre eficácia e segurança do ciclossilicato de zircônio sódico (SZC, também denominado ZS-9, comercializado como Lokelma®) em pacientes adultos com hipercalemia significativa ($\geq 6,0$ mmol/L) na doença renal crônica (DRC).

1.1 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

1.1.1 FISIOLOGIA RENAL

Os rins desempenham funções múltiplas e essenciais para a manutenção da homeostase, sendo responsáveis pela excreção de produtos do metabolismo, como ureia, creatinina e ácido úrico, metabólitos hormonais e substâncias exógenas, como fármacos (GUYTON; HALL, 2017; HALL, 2021). Além disso, exercem um papel central na regulação de diversas funções fisiológicas:

- Equilíbrio hídrico e eletrolítico: ajustam a excreção de água e eletrólitos conforme a ingestão, mantendo o volume e a composição dos fluidos corporais (BERL, 2019).
- Osmolaridade plasmática e concentração de íons: controlam a homeostase de sódio, potássio, cálcio e outros eletrólitos essenciais (HALL, 2021).
- Pressão arterial: participam da regulação hemodinâmica por meio da secreção de renina, ajustando a excreção de sódio e água (BERL, 2019).

- Funções hormonais: produzem eritropoietina, ativam a vitamina D e contribuem para a gliconeogênese em situações de jejum prolongado (GUYTON; HALL, 2017; HALL, 2021).

Essas funções dependem da filtração glomerular e do processamento tubular do filtrado, permitindo excreção seletiva de substâncias e reabsorção dos elementos necessários ao organismo (BERL, 2019).

Na DRC, as funções renais são progressivamente comprometidas, levando a alterações no volume e na composição dos líquidos corporais. Em estágios avançados, ocorre acúmulo de potássio, ácidos e líquidos, com risco de complicações graves e morte se não houver intervenções como a hemodiálise (LEVEY; CORESH, 2012; KDIGO, 2023).

1.1.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA

1.1.2.1 FISIOPATOLOGIA E CAUSAS DA DRC

A DRC é caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal, podendo evoluir para falência renal terminal na ausência de manejo adequado. Suas causas são múltiplas, sendo as mais prevalentes diabetes mellitus e hipertensão arterial (GUYTON; HALL, 2017; BMJ BEST PRACTICE, 2025; GONTIJO et al., 2025).

Independentemente da causa inicial, a lesão renal desencadeia uma cascata fisiopatológica adaptativa e maladaptativa, incluindo:

1. Aumento da pressão intraglomerular, com hipertrofia compensatória dos néfrons remanescentes.
2. Maior permeabilidade glomerular a macromoléculas, como TGF-beta, ácidos graxos e proteínas pró-inflamatórias, promovendo toxicidade mesangial, inflamação e fibrose.
3. Elevação da angiotensina II, que potencializa a expressão de TGF-beta e estimula processos de cicatrização renal.
4. Alterações estruturais, moleculares e celulares, culminando na perda progressiva da função renal (BREGMAN, 2004; GONTIJO et al., 2025; GUYTON; HALL, 2017).

Além disso, algumas formas de DRC têm origem em doenças túbulo-intersticiais, cujo mecanismo de lesão é menos esclarecido. Acredita-se que envolvam redução do suprimento sanguíneo renal, infiltração de linfócitos e

mediadores inflamatórios, resultando em fibrose intersticial e atrofia tubular (BMJ BEST PRACTICE, 2025; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A identificação precoce dos fatores de risco e a intervenção adequada são essenciais para retardar a progressão da DRC e reduzir complicações cardiovasculares e metabólicas associadas (BREGMAN, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Quadro 1 – Principais causas de Doença Renal Crônica (DRC)

| Categoria | Exemplos |
|--------------------------------|---|
| Distúrbios metabólicos | Diabetes mellitus; Obesidade; Amiloidose |
| Hipertensão arterial | |
| Distúrbios vasculares renais | Aterosclerose; Nefrosclerose hipertensiva |
| Distúrbios imunológicos | Glomerulonefrite; Poliarterite nodosa; Lúpus eritematoso |
| Infecções | Pielonefrite; Tuberculose |
| Distúrbios tubulares primários | Nefrotoxinas (analgésicos, metais pesados) |
| Obstrução do trato urinário | Cálculos renais; Hipertrofia prostática; Estenose de uretra |
| Distúrbios congênitos | Doença policística; Ausência congênita de tecido renal (hipoplasia renal) |

Fonte: adaptado de GUYTON; HALL (2017); BMJ BEST PRACTICE (2025).

1.1.2.2 PRESSÕES CAPILARES E EQUILÍBRIO DE FLUIDOS NA DRC

Na Doença Renal Crônica (DRC), a perda progressiva da função renal prejudica a regulação do volume e da composição dos fluidos corporais, contribuindo para o acúmulo de líquido nos tecidos e o desenvolvimento de edema periférico ou pulmonar (GUYTON; HALL, 2017; HALL, 2021; TORTORA; DERRICKSON, 2018).

Esse processo envolve o equilíbrio entre duas forças físicas nos capilares: a pressão hidrostática e a pressão coloidosmótica.

- A pressão hidrostática é a força exercida pelo sangue contra as paredes capilares, favorecendo a saída de água e solutos do interior dos vasos para o espaço intersticial (GUYTON; HALL, 2017; HALL, 2021);
- A pressão coloidosmótica (ou oncotíca) é gerada principalmente pelas proteínas plasmáticas, especialmente a albumina, que atraem água de volta para os capilares, funcionando como força contrária à pressão hidrostática (GUYTON; HALL, 2017; HALL, 2021).

O equilíbrio entre essas duas pressões determina a troca de fluidos entre os capilares e os tecidos. Na DRC, a retenção de sódio e água aumenta a pressão hidrostática, e a perda de proteínas plasmáticas pode reduzir a pressão coloidosmótica, favorecendo o extravasamento de líquido para o interstício (GUYTON; HALL, 2017; TORTORA; DERRICKSON, 2018; RITZ; HAHN, 2020).

O resultado clínico desse desequilíbrio é o edema, uma manifestação frequente e relevante na avaliação de pacientes com DRC, estando associado à sobrecarga hídrica e à piora do prognóstico cardiovascular (RITZ; HAHN, 2020).

1.1.2.3 CLASSIFICAÇÃO DA DRC

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada por alterações estruturais ou funcionais dos rins que persistem por mais de três meses, podendo levar à perda progressiva da função renal (TORTORA; DERRICKSON, 2018; BMJ BEST PRACTICE, 2025). A avaliação adequada do estágio da DRC é essencial para orientar o acompanhamento clínico, o manejo terapêutico e o prognóstico do paciente.

A diretriz Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomenda que a classificação da DRC seja realizada com base em três componentes: causa (C), categoria da taxa de TFG (G) e categoria de albuminúria (A) (STEVENS et al., 2024).

A causa é definida a partir da história clínica e das condições associadas, como doença renal diabética ou nefroesclerose hipertensiva. A TFG, expressa em mL/min/1,73 m², determina os estágios da DRC, que refletem o grau de perda da função renal e o risco de complicações; enquanto a albuminúria, medida pela taxa de excreção de albumina (TEA) ou pela razão albumina/creatinina (RAC), indica a presença de lesão renal e o risco cardiovascular associado (BMJ BEST PRACTICE, 2025).

De forma resumida, os estágios da DRC são classificados do 1 ao 5, correspondendo a níveis progressivos de redução da TFG. Estágios iniciais (1 e 2) podem apresentar função renal preservada, geralmente assintomáticos, mas com alterações estruturais ou marcadores de lesão renal. Estágios intermediários (3a e 3b) indicam perda moderada da função renal, com maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares. Estágios avançados (4 e 5) representam redução severa da função renal, com risco elevado de uremia e necessidade de terapia renal substitutiva (STEVENS et al., 2024; BMJ BEST PRACTICE, 2025).

Desta forma, a DRC é classificada pela combinação C–G–A, permitindo uma estratificação precisa do risco de progressão da doença e de complicações associadas. A Tabela 1 apresenta a classificação da DRC segundo o KDIGO, incluindo os diferentes estágios de TFG e categorias de albuminúria, que são fundamentais para o manejo clínico e a definição de estratégias terapêuticas.

Tabela 1 – Classificação da DRC segundo o KDIGO.

| KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories | | | Persistent albuminuria categories | | |
|---|-----|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | | Description and range | | |
| | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | Normal to mildly increased | Moderately increased | Severely increased |
| | | | <30 mg/g <3 mg/mmol | 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol | >300 mg/g >30 mg/mmol |
| GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range | G1 | Normal or high | ≥90 | | |
| | G2 | Mildly decreased | 60–89 | | |
| | G3a | Mildly to moderately decreased | 45–59 | | |
| | G3b | Moderately to severely decreased | 30–44 | | |
| | G4 | Severely decreased | 15–29 | | |
| | G5 | Kidney failure | <15 | | |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Fonte: STEVENS *et al.*, 2024.

1.1.2.4 FATORES DIAGNÓSTICOS DA DRC

A Doença Renal Crônica (DRC) caracteriza-se por alterações estruturais ou funcionais dos rins com duração superior a três meses, apresentando início insidioso e evolução progressiva. O diagnóstico baseia-se na identificação de fatores de risco, manifestações clínicas compatíveis e alterações laboratoriais persistentes, sendo frequentemente estabelecido em fases assintomáticas da doença (TORTORA; DERRICKSON, 2018; STEVENS *et al.*, 2024).

Entre os principais fatores de risco para a DRC destacam-se idade avançada, sexo masculino, etnia negra ou hispânica, história familiar, tabagismo, obesidade, uso crônico de analgésicos, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças autoimunes, os quais contribuem para lesão renal progressiva (BMJ BEST PRACTICE, 2025; STEVENS *et al.*, 2024).

As manifestações clínicas decorrem da redução da capacidade excretora e reguladora dos rins e incluem fadiga, edema periférico ou periorbital, náuseas, anorexia, prurido e síndrome das pernas inquietas. Achados menos frequentes, porém relevantes, abrangem proteinúria, hematúria, dispneia por sobrecarga

volêmica, alterações cutâneas associadas a doenças autoimunes, convulsões em casos de uremia grave e sinais de retinopatia hipertensiva ou diabética (TORTORA; DERRICKSON, 2018; BMJ BEST PRACTICE, 2025).

A avaliação diagnóstica da DRC deve iniciar-se com exames laboratoriais básicos, sendo a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe), preferencialmente pela equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) sem fator racial, fundamental para o diagnóstico e estadiamento da doença. Valores de TFGe inferiores a 60 mL/min/1,73 m² sugerem DRC, especialmente quando associados à albuminúria, avaliada pela taxa de excreção de albumina ou pela razão albumina/creatinina (RAC) (STEVENS et al., 2024).

A creatinina sérica isolada apresenta limitações, sobretudo em indivíduos com alterações significativas da massa muscular, podendo a dosagem de cistatina C ser útil em situações específicas. A urinálise constitui exame essencial para a detecção de hematúria e proteinúria, enquanto a ultrassonografia renal é o principal método de imagem inicial, permitindo avaliar tamanho renal e possíveis causas obstrutivas (BMJ BEST PRACTICE, 2025).

Exames complementares, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e biópsia renal, são indicados conforme o contexto clínico, especialmente em casos de apresentação atípica ou rápida perda da função renal. A Tabela 2 apresenta os principais diagnósticos diferenciais da DRC e os exames auxiliares indicados para a investigação etiológica (BMJ BEST PRACTICE, 2025).

Quadro 2 – Principais diagnósticos diferenciais da Doença Renal Crônica

| Condição | Achados clínicos/laboratoriais | Exames auxiliares |
|-------------------------------|---|---|
| Doença renal diabética | História de diabetes mellitus de longa data, presença de retinopatia diabética, proteinúria | Albuminúria (TEA ou RAC), creatinina sérica, TFGe, ultrassonografia renal |

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| | progressiva, controle glicêmico inadequado | |
| Nefroesclerose hipertensiva | Hipertensão arterial sistêmica de longa duração, mais frequente em indivíduos negros, proteinúria geralmente < 2 g/24 h. | Urinálise, TFG, ultrassonografia renal |
| Nefropatia isquêmica | Doença aterosclerótica sistêmica, assimetria renal > 2,5 cm, piora da função renal após uso de iSRAA | Duplex de artérias renais, angiotomografia, arteriografia |
| Uropatia obstrutiva | Mais comum em homens idosos; sintomas do trato urinário inferior, infecção urinária recorrente | Ultrassonografia renal com avaliação de hidronefrose, toque retal |
| Síndrome nefrótica | Edema generalizado, proteinúria > 3,5 g/24 h, hipoalbuminemia, dislipidemia | Dosagem de proteínas urinárias, exames sorológicos, biópsia renal |
| Glomerulonefrite | Hipertensão arterial, hematúria, proteinúria, história de infecção recente ou doença autoimune | Urinálise (cilindros hemáticos), sorologias específicas, biópsia renal |

Fonte: Adaptado de BMJ BEST PRACTICE (2025).

1.1.2.5 TRATAMENTO DA DRC

O tratamento da Doença Renal Crônica (DRC) tem como principais objetivos retardar a progressão da perda da função renal, reduzir a morbimortalidade cardiovascular e prevenir ou manejar complicações metabólicas associadas, incluindo a hipercalemia. As estratégias terapêuticas variam conforme o estágio da doença, a etiologia e as comorbidades associadas (STEVENS et al., 2024).

Entre as principais intervenções farmacológicas no manejo da DRC destacam-se os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA). Esses fármacos apresentam efeito nefroprotetor comprovado, reduzindo a proteinúria, retardando a progressão da DRC e diminuindo o risco cardiovascular, especialmente em pacientes com doença renal diabética ou proteinúria significativa (STEVENS et al., 2024; BMJ BEST PRACTICE, 2025).

Entretanto, o uso de IECA e BRA está associado a um risco aumentado de hipercalemia, particularmente em pacientes com redução avançada da taxa de filtração glomerular, diabetes mellitus, acidose metabólica ou uso concomitante de outros fármacos que interferem na homeostase do potássio. A hipercalemia constitui uma das principais limitações à manutenção da terapia com iSRAA, podendo levar à redução de dose ou suspensão desses medicamentos, o que impacta negativamente o prognóstico renal e cardiovascular (STEVENS et al., 2024).

Dessa forma, o manejo adequado da hipercalemia torna-se essencial para permitir a continuidade do tratamento com bloqueadores do SRAA. As estratégias incluem orientação dietética, correção de acidose metabólica, ajuste de medicamentos associados e, quando necessário, o uso de agentes quelantes de potássio, que possibilitam o controle dos níveis séricos de potássio e a manutenção da terapia nefroprotetora (STEVENS et al., 2024).

1.1.2.6 COMPLICAÇÕES DA DRC

A progressão da Doença Renal Crônica está associada ao desenvolvimento de múltiplas complicações sistêmicas, cuja frequência e gravidade aumentam conforme a redução da função renal. Essas complicações resultam da perda

progressiva das funções excretora, endócrina e reguladora dos rins, impactando significativamente a morbimortalidade dos pacientes (TORTORA; DERRICKSON, 2018; STEVENS et al., 2024).

O Quadro 3 sintetiza as principais complicações associadas à DRC, seus períodos de ocorrência e implicações clínicas, constituindo importante ferramenta para o acompanhamento e o manejo desses pacientes

Quadro 3 – Principais complicações associadas à Doença Renal Crônica

| Complicação | Período de ocorrência | Frequência | Caracterização clínica |
|---|-----------------------|------------|---|
| Anemia | Longo prazo | Alta | Decorrente da redução da produção de eritropoetina, tornando-se mais frequente nos estágios intermediários e avançados da DRC (G3a/G3b). |
| Distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC) | Longo prazo | Alta | Decorre de hiperparatireoidismo secundário associado a alterações do metabolismo do cálcio, fósforo, paratormônio e vitamina D. |
| Doença cardiovascular | Longo prazo | Alta | Principal causa de mortalidade em pacientes com DRC, independentemente de comorbidades associadas. Controle rigoroso de fatores de risco (PA, lipídios, glicemia, tabagismo). |
| Desnutrição proteico-calórica | Variável | Moderada | Relacionada à anorexia, inflamação crônica e restrições dietéticas, sobretudo em estágios avançados. |

| | | | |
|---|----------|----------|---|
| Acidose metabólica | Variável | Moderada | Resultante da redução da excreção renal de ácidos com TFG < 50mL/min, com impacto sobre metabolismo ósseo e muscular. |
| Hipercalemia | Variável | Moderada | Decorre da redução da excreção renal de potássio e do uso de fármacos iSRAA. Maioria assintomática, mas pode causar arritmias fatais. O manejo inclui medidas de estabilização, redistribuição e remoção do potássio. |
| Sobrecarga volêmica / edema pulmonar | Variável | Moderada | Resultado de sobrecarga hídrica, agravada por insuficiência cardíaca. Refratariedade pode indicar necessidade de diálise |

Fonte: Adaptado de BMJ BEST PRACTICE, 2025.

1.1.2.7 HIPERCALEMIA

Dentre as complicações da DRC, a hipercalemia merece destaque devido ao seu potencial de desencadear eventos cardiovasculares graves e à necessidade frequente de intervenções terapêuticas específicas, tema que será aprofundado neste tópico.

A hipercalemia é uma complicações comum na DRC e decorre, principalmente, da redução progressiva da capacidade renal de excretar potássio à medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui (KDIGO, 2023; BMJ BEST PRACTICE, 2025). Em condições fisiológicas, os rins são responsáveis pela manutenção do equilíbrio do potássio corporal, sendo essa função progressivamente comprometida nos estágios avançados da doença renal (GUYTON; HALL, 2021).

Do ponto de vista fisiopatológico, a hipercalemia pode resultar de três mecanismos principais: aumento da ingestão de potássio associado à excreção renal inadequada; redistribuição do potássio do meio intracelular para o extracelular ou redução de sua captação celular; e causas laboratoriais, como a pseudo-hipercalemia, caracterizada pela liberação de potássio durante ou após a coleta sanguínea, sem correlação com o estado clínico real do paciente (BMJ BEST PRACTICE, 2025; KATZUNG; VANDERAH, 2023).

Essa condição ocorre com maior frequência em pacientes com oligúria, acidose metabólica, deficiência ou resistência à aldosterona, além de ser agravada por situações que favorecem o deslocamento extracelular de potássio, como hiperglicemia e lesão tecidual extensa (KATZUNG; VANDERAH, 2023; GUYTON; HALL, 2021).

Clinicamente, a hipercalemia é classificada conforme os níveis séricos de potássio em moderada, quando os valores se situam entre 5,0 e 6,0 mmol/L, e significativa, quando ultrapassam 6,0 mmol/L (BMJ BEST PRACTICE, 2025). Embora os sintomas sejam incomuns em níveis inferiores a 6,0 mmol/L, pequenas elevações podem provocar manifestações neuromusculares e alterações na condução cardíaca. Nos casos mais graves, podem ocorrer fraqueza muscular e alterações eletrocardiográficas típicas, como ondas T apiculadas, alargamento do complexo QRS, padrão senoidal ou assistolia, com risco elevado de arritmias potencialmente fatais (UPTODATE, 2024; BMJ BEST PRACTICE, 2025).

A hipercalemia significativa constitui uma emergência médica. Nesses casos, a realização imediata de eletrocardiograma (ECG) é fundamental para a avaliação de cardiotoxicidade, devendo-se instituir monitorização contínua até a normalização dos níveis séricos de potássio e resolução das alterações eletrocardiográficas (UPTODATE, 2024). A rapidez de instalação da hipercalemia está diretamente relacionada ao risco de complicações cardíacas, sendo particularmente grave quando ocorre de forma aguda, como em episódios de insuficiência renal aguda sobreposta à DRC ou em estágios avançados da doença renal, especialmente na presença de ingestão elevada de potássio ou uso de fármacos que reduzem sua excreção renal, como os antagonistas da aldosterona (KDIGO, 2023; BMJ BEST PRACTICE, 2025).

O manejo terapêutico da hipercalemia baseia-se em três pilares principais: estabilização da membrana miocárdica, redistribuição do potássio para o meio intracelular e remoção do potássio do organismo (UPTODATE, 2024). A estabilização cardíaca é realizada por meio da administração intravenosa de gluconato de cálcio em pacientes com alterações eletrocardiográficas, embora essa medida não reduza os níveis séricos de potássio (KATZUNG; VANDERAH, 2023).

A redistribuição intracelular do potássio pode ser obtida com o uso de insulina associada à dextrose, beta-agonistas inaláveis e, em situações específicas, bicarbonato de sódio intravenoso, promovendo redução transitória do potássio sérico (UPTODATE, 2024). A remoção do potássio corporal pode ser realizada por meio de diuréticos de alça, resinas trocadoras de potássio, como o poliestirennossulfonato de sódio, o patiromer e o ciclossilicato de zircônio sódico, ou, em casos refratários ou de disfunção renal grave, por meio da hemodiálise (KDIGO, 2023; BMJ BEST PRACTICE, 2025).

Dessa forma, a monitorização regular dos níveis séricos de potássio em pacientes com DRC, associada à revisão periódica da terapêutica medicamentosa, é essencial para a prevenção de episódios graves de hipercalemia e para a redução da necessidade de intervenções emergenciais (KDIGO, 2023).

1.2 DESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA E MECANISMO DE AÇÃO DO CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO (SJC OU ZS-9)

O ciclossilicato de zircônio sódico (SJC), também denominado ZS-9, é uma resina trocadora de cátions administrada por via oral, indicada para o tratamento da hipercalemia (BMJ BEST PRACTICE, 2025). Trata-se de um composto cristalino microporoso, desenvolvido para apresentar elevada seletividade pelo íon potássio, característica que o diferencia das resinas trocadoras de cátions tradicionais (PACKHAM et al., 2015).

O mecanismo de ação do SJC baseia-se na troca iônica seletiva no lúmen do trato gastrintestinal. O fármaco liga-se preferencialmente ao potássio livre em troca de íons sódio e hidrogênio, formando complexos estáveis que são eliminados pelas fezes. Esse processo promove a redução progressiva das

concentrações séricas de potássio, sem absorção sistêmica significativa do composto (PACKHAM et al., 2015; BMJ BEST PRACTICE, 2025). A elevada seletividade pelo potássio contribui para menor interferência em outros eletrólitos, como cálcio e magnésio, conferindo um perfil de segurança mais favorável.

Clinicamente, o SZC é indicado principalmente para o manejo da hipercalemia crônica, podendo também ser utilizado como terapia adjuvante em episódios de hipercalemia aguda, associado às medidas convencionais de estabilização e redistribuição do potássio (BMJ BEST PRACTICE, 2025; CAÑAS et al., 2023).

De acordo com as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o SZC é recomendado para pacientes com doença renal crônica (DRC) nos estágios 3b a 5 ou com insuficiência cardíaca, que não estejam em diálise, quando os níveis séricos de potássio são iguais ou superiores a 6,0 mmol/L e a hipercalemia impede o uso ideal dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) (NICE, 2019). Embora os iSRAA sejam fundamentais para a proteção cardiovascular e renal, seu uso está associado ao risco de hipercalemia, o que pode comprometer a continuidade do tratamento e a otimização da terapia com esses medicamentos (BMJ BEST PRACTICE, 2025; CAÑAS et al., 2023).

Nesse contexto, o uso concomitante do ciclossilicato de zircônio sódico permite a manutenção do tratamento com iSRAA, preservando seus benefícios cardiovasculares e renais (NICE, 2019). Entretanto, quando o uso desses inibidores é definitivamente contraindicado, a continuidade do SZC deve ser reavaliada, considerando-se o risco-benefício individual de cada paciente (BMJ BEST PRACTICE, 2025).

Ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia e a segurança do ciclossilicato de zircônio sódico no tratamento da hipercalemia. O estudo HARMONIZE demonstrou redução dos níveis séricos de potássio durante a fase inicial de tratamento, bem como a manutenção desses níveis ao longo do período de seguimento, incluindo pacientes com doença renal crônica e insuficiência cardíaca (PACKHAM et al., 2015). Outros estudos também descreveram a ocorrência de eventos adversos associados ao uso do SZC, destacando-se o edema relacionado à carga de sódio, além de contribuírem

para a compreensão de seu emprego em diferentes cenários clínicos, como a hipercalemia aguda (CAÑAS et al., 2023).

1.3 INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

1.3.1 REGISTRO SANITÁRIO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu, em 10 de agosto de 2020, o registro sanitário nº 116180282 ao medicamento Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico hidratado), indicado para o tratamento da hipercalemia em pacientes adultos. O registro foi autorizado para a empresa AstraZeneca do Brasil Ltda. O medicamento encontra-se disponível na forma farmacêutica pó para suspensão oral, acondicionado em sachês de 5 g ou 10 g, com apresentações contendo 3 ou 30 unidades (ANVISA, 2025).

1.3.2 AVALIAÇÃO DA CONITEC

A partir de demanda apresentada pela AstraZeneca do Brasil Ltda., a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) iniciou a avaliação da incorporação do ciclossilicato de zircônio sódico para o tratamento da hipertotassemia em pacientes com doença renal crônica (DRC) nos estágios 4 e 5, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A análise inicial resultou em recomendação preliminar desfavorável à incorporação da tecnologia. Entretanto, após a realização de consulta pública e a reavaliação das evidências clínicas e econômicas apresentadas, foi elaborado o Relatório de Recomendação Final da CONITEC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025a; NEGRI, 2025).

1.3.3 PARECER DA CONITEC – RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO Nº 991

O relatório analisou a incorporação do SZC para o tratamento da hipercalemia em pacientes com DRC estágios 4 e 5, no âmbito do SUS, tecnologia demandada pela AstraZeneca do Brasil Ltda. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025a; NEGRI, 2025). A avaliação incluiu os seguintes pontos principais:

- **Eficácia clínica:** Baseada em quatro ensaios clínicos randomizados, o ciclossilicato de zircônio sódico (S2C) demonstrou redução dos níveis séricos de potássio e manutenção da normocalemia. Entretanto, a certeza das evidências foi considerada de moderada a baixa, devido a limitações metodológicas e à ausência de desfechos clínicos duros, como mortalidade ou progressão para terapia renal substitutiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025a; NEGRI, 2025).
- **Avaliação econômica:** O estudo indicou que o S2C é custo-efetivo, com razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 37.491,33 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Estimou-se economia acumulada de R\$ 72 milhões em cinco anos com sua incorporação, principalmente pelo adiamento do início de terapias renais substitutivas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025a; NEGRI, 2025).
- **Consulta pública:** A consulta pública obteve 98,7% de manifestações favoráveis à incorporação do S2C, destacando a eficácia, a melhoria da qualidade de vida e a necessidade de novas opções terapêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025a; NEGRI, 2025).

Apesar das incertezas iniciais, após análise das contribuições da consulta pública e nova proposta de preço com desconto de 33%, a CONITEC recomendou a incorporação do S2C para pacientes com DRC estágios 4 e 5 e hiperpotassemia, com base na viabilidade econômica e no apoio social (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025a; NEGRI, 2025).

A decisão final foi publicada no Diário Oficial da União em 15 de maio de 2025, incorporando o S2C ao SUS com base no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde (NEGRI, 2025).

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade da evidência científica disponível sobre o uso do S2C no tratamento da hipercalemia em pacientes adultos com DRC, considerando eficácia, segurança e comparando com outros quelantes de potássio.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e analisar as principais revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que investigaram o uso do SZC em pacientes com DRC;
- Comparar a eficácia do SZC com outros agentes quelantes, como o patiromer, poliestirenossulfonato de cálcio (CPS) e o poliestirenossulfonato de sódio (SPS), na redução dos níveis séricos de potássio;
- Avaliar o perfil de segurança e tolerabilidade do SZC, incluindo os principais eventos adversos relatados;
- Examinar as limitações metodológicas das evidências disponíveis, utilizando instrumentos de avaliação de qualidade, como AMSTAR-2 e Risk of Bias 2 (RoB 2);
- Discutir a relevância clínica do SZC no manejo da hipercalemia em pacientes com DRC.

3. METODOLOGIA

Esta NTRR foi conduzida de acordo com os critérios PRISMA (PAGE et al., 2021). O estudo reuniu e sintetizou as evidências disponíveis provenientes de estudos primários e secundários, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas (RSs), com o objetivo de responder à pergunta estruturada pela estratégia PICO (SCHARDT et al., 2007). Foram incluídas publicações que avaliaram a eficácia e a segurança do ciclossilicato de zircônio sódico (SZC) no tratamento da hipercalemia em adultos com doença renal crônica (DRC).

3.1 QUESTÃO ESTRUTURADA COM A ESTRATÉGIA PICO

A questão de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICO (SCHARDT et al., 2007), conforme descrito na Tabela 4:

Pergunta de pesquisa:

“Qual é a eficácia do uso do ciclossilicato de zircônio sódico (Lokelma®), em comparação ao poliestirenossulfonato de cálcio (Sorcal® ou Calnate®), patiromer (Veltassa®) ou placebo, no tratamento da hipercalemia em pacientes adultos com Doença Renal Crônica?”

Tabela 4: Pergunta estruturada de acordo com a estratégia PICO.

| | |
|---------------------------|---|
| População | Pacientes adultos com hipercalemia na doença renal crônica. |
| Intervenção | Ciclossilicato de Zircônio Sódico |
| Comparação | Poliestirenossulfonato de sódio, poliestirenossulfonato de cálcio, patiromer ou placebo |
| Desfecho principal | Diminuição dos níveis de potássio; melhora clínica dos pacientes com DRC |

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIO DE ELIGIBILIDADE

Para busca de evidências científicas relacionadas à pergunta PICO, foram utilizadas as bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na PubMed, utilizaram-se descritores controlados do MeSH (Medical Subject Headings), enquanto na BVS foram empregados os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

A restrição temporal de 10 anos (2015–2025) foi adotada para garantir a inclusão de estudos recentes, refletindo as práticas e medicamentos mais atuais. As buscas foram filtradas para revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, priorizando estudos de maior nível de evidência, conforme a pirâmide da evidência científica, o que garante maior confiabilidade nos achados. O levantamento bibliográfico ocorreu em maio de 2025.

Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes ≥ 18 anos com insuficiência renal crônica, em estudos clínicos com grupo de intervenção SJC comparado com SPS, CPS, patiromer ou placebo.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos recuperados foram importados para a ferramenta Rayyan (OUZZANI et al., 2016), que permite gerenciamento de referências e seleção de estudos, incluindo triagem inicial e remoção de duplicatas. Em seguida, dois revisores analisaram os resumos de forma independente e cega, com a participação de um terceiro revisor em caso de discordância.

Os estudos elegíveis foram lidos na íntegra também de forma independente e cega por dois revisores, seguindo os critérios PRISMA para documentação das etapas de seleção, inclusão e exclusão (PAGE et al., 2021).

3.4 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS

O risco de viés dos ECRs foi avaliado com a ferramenta RoB 2 da Cochrane (STERNE et al., 2019), que analisa cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfecho ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do resultado reportado. Cada domínio é classificado como “baixo risco”, “algumas preocupações” ou “alto risco”, determinando o risco global do estudo.

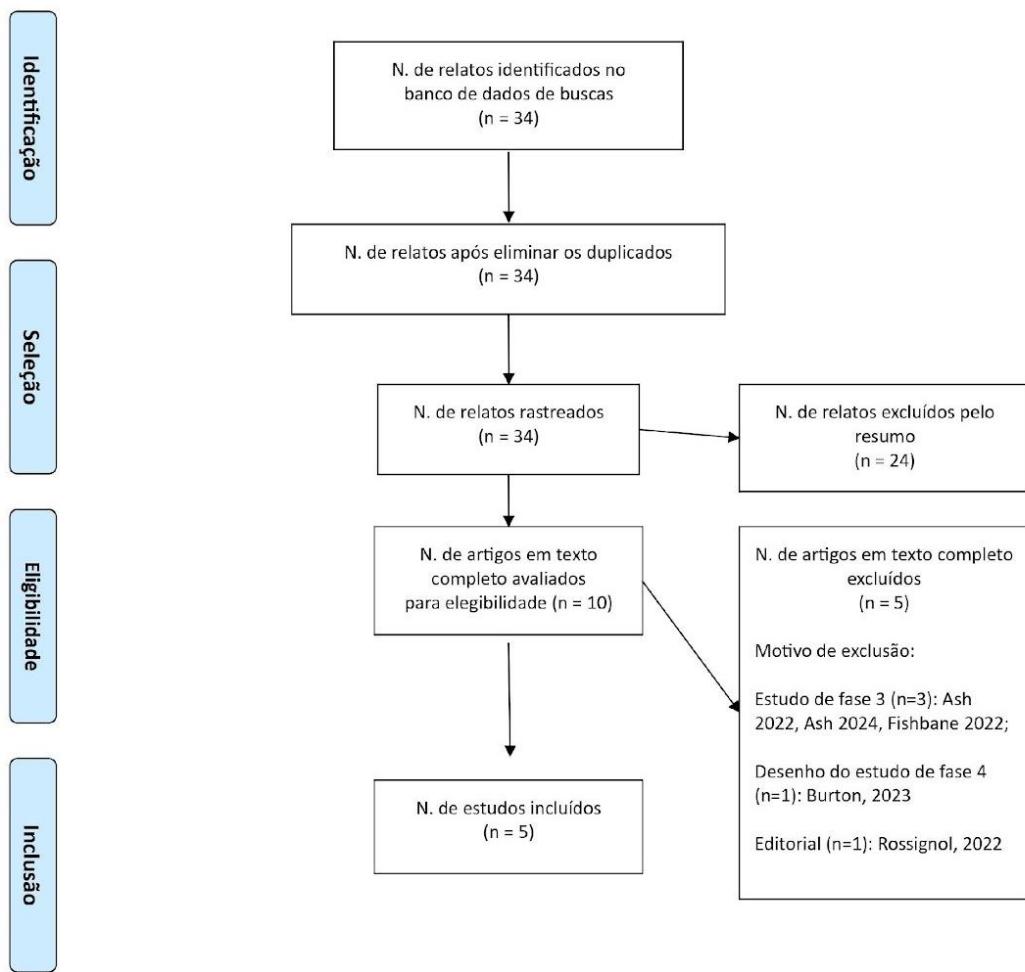
3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

A qualidade metodológica das RSs incluídas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017), que considera critérios como formulação da pergunta, protocolo prévio, busca bibliográfica, seleção de estudos, avaliação do risco de viés e heterogeneidade. A ferramenta não gera pontuação única, mas orienta a classificação da confiança global na revisão como alta, moderada, baixa ou crítica, com julgamento realizado por dois avaliadores independentes.

4. RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados realizada em maio de 2025 identificou 34 estudos relevantes. Não foram encontradas duplicatas após análise dos resumos e demais informações das publicações. Dos 34 estudos rastreados, 24 foram excluídos após leitura de título e resumo. Dos 10 artigos avaliados em texto completo, 5 foram incluídos. Os motivos de exclusão dos artigos analisados em texto completo estão descritos na Figura 2. As informações detalhadas sobre tipo de estudo, objetivo, população, critérios, métodos, desfechos, resultados, limitações e conclusões dos estudos incluídos encontram-se no Anexo B.

Figura 2 – Fluxograma PRISMA para coleta e exclusão de estudos;



Fonte: Autora

4.2 COMPARADORES

A Tabela 5 apresenta os comparadores adotados em cada estudo e discute o impacto dessas escolhas metodológicas nas conclusões e recomendações..

Tabela 5: Comparação dos estudos incluídos e o impacto dos comparadores utilizados.

| ESTUDO | TIPO DE ESTUDO | COMPARADOR ES UTILIZADOS | TIPO DE COMPARAÇÃO | IMPACTO DA ESCOLHA DO COMPARADOR |
|---------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------------|---|
| | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Shrestha et al., 2021 (18) | Revisão Sistemática e Meta-Análise | Patiromer e SZC vs Placebo/SOC | Comparação indireta | Avalia a eficácia dos quelantes modernos contra placebo, mas não permite comparar diretamente patiromer e SZC entre si. Limita a escolha clínica entre os dois. |
| Natale et al., 2020 (17) | Revisão Sistemática | Patiromer/SZC vs SPS/CPS e Placebo | Parcial direta/indireta | Compara os novos quelantes com os antigos (SPS, CPS), mas a baixa qualidade dos estudos prejudica as conclusões sobre eficácia e segurança comparativa. |
| Ammar et al., 2025 (19) | Revisão Sistemática | Ligadores de potássio vs Placebo/sem grupo específico | Comparação indireta/observacional | A maioria dos estudos é observacional, com dados limitados sobre o impacto direto dos novos quelantes em comparação com placebo, tornando os achados menos robustos. |
| Gruver et al., 2023 (20) | Revisão Sistemática | SPS vs Patiromer vs SZC | Comparação indireta (sem) | Não compara os três fármacos de forma direta, o que dificulta |

| | | | | |
|---|----------------------------|------------|-----------------------------------|---|
| | | | comparaçã o direta) | tirar conclusões definitivas sobre qual é mais eficaz ou seguro em um único estudo controlado. |
| <i>Elsayed et al., 2025 (21)</i> | Estudo Clínico Randomizado | SZC vs SPS | Comparaçã o direta e randomizad a | O único estudo a comparar diretamente os dois quelantes, proporcionando dados claros sobre a eficácia do SZC versus SPS, mas com amostra pequena e curta duração. |

4.2 EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS QUELANTES DE POTÁSSIO

Embora Natale (2020) tenha concluído que a evidência atual é insuficiente para orientar com segurança a escolha entre diferentes quelantes de potássio em pacientes com DRC e hipercalemia significativa ($>6,0$ mmol/L), especialmente em relação à mortalidade, eventos cardiovasculares e qualidade de vida, é importante destacar que o desfecho principal da PICO definida para esta NTRR foi devidamente alcançado nas duas revisões sistemáticas classificadas como de alta qualidade pelo AMSTAR-2: Shrestha et al. (2021) e Natale (2020).

Ambos os estudos demonstraram que os quelantes modernos, como patiromer e SZC, são eficazes na redução dos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia. Quanto à continuidade do tratamento com iSRAA, a vantagem é que o mesmo não precisa ser interrompido em pacientes com DRC, cuja suspensão é frequente em casos de hipercalemia, comprometendo o prognóstico renal e cardiovascular desses pacientes.

A revisão sistemática de Shrestha et al. (2021), avaliada como de alta qualidade metodológica pelo AMSTAR-2, comparou diretamente o patiromer

com o SZC. A análise não encontrou diferenças significativas entre os dois medicamentos quanto à segurança e eficácia geral, embora tenha identificado um risco aumentado de edema periférico com a dose de 10 g de SZC. No geral, ambos os fármacos demonstraram bom perfil de segurança e tolerabilidade.

Já a revisão de Natale (2020), também classificada como de alta qualidade metodológica pelo AMSTAR-2, avaliou os quelantes modernos em comparação com agentes antigos, como sulfonato de poliestireno sódico (SPS) e cálcico (CPS). Constatou-se que a redução média dos níveis de potássio foi menor com os agentes modernos (como patiromer e SZC) em relação aos antigos. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas nos demais desfechos avaliados. A revisão também apontou limitações importantes, como o número reduzido de estudos comparativos diretos, baixa qualidade metodológica e curto tempo de seguimento dos estudos incluídos, bem como a ausência de desfechos clínicos relevantes em grande parte dos ensaios. A conclusão dos autores foi que a evidência atual é insuficiente para orientar com segurança a escolha entre os diferentes quelantes.

Desta forma, ainda que avaliações adicionais sobre desfechos clínicos robustos (como mortalidade, qualidade de vida ou hospitalizações) sejam desejáveis e devam ser incentivadas em estudos futuros, tais desfechos extrapolam a pergunta clínica definida nesta NTRR de revisão rápida. Neste contexto, a eficácia na normalização do potássio sérico e o perfil de segurança observado nos estudos de alta qualidade já se mostram suficientes para respaldar a indicação do medicamento, alinhando-se ao objetivo principal do presente documento.

Por outro lado, duas outras revisões sistemáticas incluídas nesta análise, embora relevantes, apresentam limitações metodológicas mais significativas conforme avaliação pelo instrumento AMSTAR-2.

A revisão de Ammar et al. (2025), classificada como de baixa qualidade metodológica, buscou avaliar terapias emergentes para o manejo da DRC, incluindo os ligadores de potássio como patiromer e SZC. Um dos principais achados foi que o uso desses quelantes possibilita a manutenção da terapia com iSRAA e antagonistas do receptor de mineralocorticoides

(MRA), essenciais para retardar a progressão da DRC. Contudo, esta revisão também destaca que efeitos adversos gastrointestinais foram observados com maior frequência entre os usuários desses medicamentos. Importante ressaltar que a maioria dos estudos incluídos nessa revisão era observacional, com risco significativo de viés, e que nenhum estudo avaliou diretamente a progressão da DRC ou mortalidade como desfechos clínicos primários, limitando as conclusões sobre eficácia em longo prazo.

Já a revisão de Gruver et al. (2023), avaliada como de qualidade crítica (muito baixa) segundo o AMSTAR-2, comparou diretamente o uso de três resinas trocadoras de potássio: SPS, patiromer e SZC. Embora todos tenham demonstrado eficácia na redução dos níveis séricos de potássio, foram relatados efeitos adversos importantes, como edema e hipertensão, especialmente em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (eTGF) inferior a 30 mL/min/1,73 m² no caso do SZC. A revisão também foi limitada por tamanho amostral reduzido nos estudos incluídos, ausência de comparações diretas entre os três fármacos e presença de risco de viés metodológico em grande parte dos estudos analisados, o que compromete a força e a aplicabilidade dos achados.

Embora essas revisões tragam contribuições relevantes para o entendimento do perfil de segurança e da aplicabilidade clínica dos quelantes de potássio, suas fragilidades metodológicas e limitações nos desfechos clínicos avaliados restringem seu peso na tomada de decisão. Elas reforçam, no entanto, a necessidade de novos ensaios clínicos comparativos, com melhor delineamento, maior tempo de seguimento e foco em desfechos clínicos significativos, para embasar recomendações futuras com maior robustez científica.

O estudo clínico randomizado de Elsayed et al. (2025) foi conduzido com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança do SZC com o SPS no tratamento da hipercalemia em pacientes em hemodiálise. A amostra final contou com 120 pacientes, alocados igualmente entre os dois grupos, e acompanhados por 8 semanas.

Em relação ao desfecho primário, o estudo demonstrou que ambos os medicamentos reduziram significativamente os níveis de potássio sérico ao longo do tempo. Contudo, a normocalemia foi alcançada de forma mais

rápida no grupo SZC (após 2 semanas), enquanto no grupo SPS foi atingida apenas após 6 semanas, com níveis de potássio significativamente mais baixos no grupo SZC durante todo o acompanhamento ($p<0,001$). Esses achados demonstram que o SZC é eficaz no controle da hipercalemia em pacientes em diálise

Quanto à segurança, o SZC também demonstrou melhor tolerabilidade gastrointestinal, com menos eventos adversos como constipação e náuseas, e maior aceitação do paladar em relação ao SPS. Embora ambos os grupos tenham registrado eventos adversos graves, não houve diferença estatística entre eles. A necessidade de terapia de resgate para hipercalemia foi semelhante entre os grupos.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações metodológicas importantes, como o tamanho amostral reduzido, a curta duração de acompanhamento (8 semanas) e a ausência de fase crossover, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, não houve avaliação da ingestão dietética de potássio nem quantificação da diurese residual, fatores que podem interferir nos níveis séricos de potássio. O uso de doses fixas também impede a avaliação da resposta a diferentes regimes terapêuticos (GRUVER et al., 2023).

A avaliação pelo Risk of Bias 2 (ROB2) apontou “algumas preocupações” quanto ao viés geral do estudo, especialmente no domínio D5 (viés na seleção do resultado reportado). Os demais domínios foram classificados como de baixo risco, indicando delineamento robusto quanto à randomização, adesão à intervenção, mensuração e dados de desfecho.

Portanto, apesar de suas limitações, o estudo de Elsayed et al. (2025) sugere que o SZC apresenta eficácia superior ao SPS no manejo da hipercalemia em pacientes em hemodiálise, aliado a melhor tolerabilidade. Os resultados são coerentes com os achados de revisões sistemáticas anteriores e contribuem para o corpo de evidências favorável à indicação clínica do SZC, especialmente em cenários em que a normalização rápida do potássio é desejável e os efeitos adversos gastrointestinais devem ser minimizados.

4.3 EVENTOS ADVERSOS

De forma geral, os eventos adversos mais relevantes para a prática clínica são distintos entre os agentes avaliados (NATALE, 2020; SHRESTHA, 2021):

- SPS: maior risco gastrointestinal, incluindo potencialmente grave;
- SZC: risco de edema e retenção de sódio, principalmente em doses elevadas ou em pacientes com sobrecarga de volume;
- Patiromer: perfil de segurança gastrointestinal favorável, com relatos de constipação e hipomagnesemia em alguns estudos.

O perfil de segurança mais equilibrado do SZC, especialmente nas doses mais baixas e com uso monitorado, aliado à melhor tolerabilidade observada por Elsayed et al. (2025), confere vantagem clínica potencial, desde que fatores de risco individuais do paciente, como edema pré-existente ou hipertensão não controlada, sejam considerados.

5. DISCUSSÃO

A DRC é uma condição multifatorial e progressiva, marcada por declínio irreversível da função renal e alto risco cardiovascular. O manejo clínico deve contemplar o controle de comorbidades, a preservação da TFG e a prevenção de complicações metabólicas, com destaque para a hipercalemia, cuja ocorrência é especialmente comum em pacientes nos estágios 3 a 5 da DRC (GUYTON; HALL, 2017; CLINICALKEY, 2025; CLINICALKEY, 2024).

A hipercalemia representa uma das complicações mais frequentes e potencialmente fatais em pacientes com DRC, sobretudo nos estágios 3 e 4, quando há declínio acentuado da TFG. Níveis séricos de potássio acima de 6,5 mmol/L configuram urgência médica, exigindo reavaliação imediata da conduta terapêutica e possível modificação do regime farmacológico (GUYTON; HALL, 2017; CLINICALKEY, 2025; CLINICALKEY, 2024).

O tratamento da hipercalemia deve equilibrar dois objetivos centrais: garantir a segurança eletrolítica e manter o uso de terapias nefroprotetoras, notadamente os iSRAA e os SGLT2i (GUYTON; HALL, 2017; CLINICALKEY, 2025; CLINICALKEY, 2024). Os quelantes de potássio, como patiromer e SZC, surgem como agentes de escolha para o controle da hipercalemia crônica de

forma a possibilitar a continuidade das terapias com iSRAA (NATALE et al., 2020; SHRESTHA et al., 2021; ELSAYED et al., 2025).

O SZC apresenta eficácia comprovada na redução rápida e sustentada dos níveis séricos de potássio em pacientes com DRC nos estágios 3b a 5, incluindo aqueles em hemodiálise e com TFG inferior a 30 mL/min/1,73m², além de maior tolerabilidade gastrointestinal e menor incidência de eventos adversos quando comparado a quelantes tradicionais como o SPS. Sua utilização possibilita a manutenção segura de terapias nefroprotetoras e atua como ponte terapêutica entre o manejo medicamentoso e a terapia renal substitutiva, contribuindo para retardar a necessidade de diálise (NATALE, 2020; SHRESTHA et al., 2021; ELSAYED et al., 2025).

Ainda que os desfechos clínicos de longo prazo, como mortalidade, hospitalizações e qualidade de vida, não tenham sido avaliados de forma robusta nos estudos incluídos, as evidências atuais já indicam que o SZC possibilita a manutenção da terapia com iSRAA, contribuindo para o melhor prognóstico renal e cardiovascular desses pacientes (NATALE et al., 2020; SHRESTHA et al., 2021; ELSAYED et al., 2025).

Desta forma, o conjunto das evidências analisadas sustenta que o SZC é uma opção terapêutica segura, eficaz e bem tolerada para o manejo da hipercalemia em pacientes com DRC estágios 3 a 5, permitindo manter terapias renoprotetoras (NATALE et al., 2020; SHRESTHA et al., 2021; ELSAYED et al., 2025), com destaque para o acompanhamento clínico e laboratorial contínuo, observando a ocorrência de edema e alterações eletrolíticas (NATALE et al., 2020; SHRESTHA et al., 2021; ELSAYED et al., 2025).

A padronização da descrição e graduação de eventos adversos pelo sistema CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) é essencial para comparabilidade entre estudos e consistência nos julgamentos clínicos sobre a tolerabilidade do SZC, estabelecendo cinco graus de severidade de leve a fatal. No presente estudo, eventos como edema periférico leve, hipomagnesemia discreta e distensão abdominal leve foram classificados como graus 1–2, confirmando o perfil de segurança aceitável do fármaco (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2017).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão rápida confirma que o SZC constitui uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o controle da hipercalemia em pacientes com DRC, especialmente nos estágios 3 a 5, em que há maior comprometimento da excreção renal de potássio e risco de descompensações eletrolíticas.

Os estudos analisados demonstram que o SZC promove redução rápida e sustentada do potássio sérico, com melhor tolerabilidade gastrointestinal em relação às resinas tradicionais. Esse perfil favorável possibilita a manutenção de terapias renoprotetoras, como os iSRAA e os SGLT2i, fundamentais para retardar a progressão da DRC e reduzir a mortalidade cardiovascular.

Baseando-se na CTCAE v5.0, a maioria dos eventos adversos relatados em relação a utilização do SZC foi de graus 1 a 2, como edema periférico leve, distensão abdominal e hipomagnesemia discreta, o que reforça o perfil de segurança aceitável do SZC. No cenário institucional, a incorporação do SZC aos protocolos terapêuticos, com base nas evidências apresentadas e na aplicação dos critérios da CTCAE, contribui para aprimorar a segurança do paciente, otimizar o uso racional de medicamentos e ampliar a capacidade de resposta às complicações da DRC.

Em síntese, o SZC consolida-se como agente de escolha para o manejo da hipercalemia em pacientes com DRC estágios 3 a 5, sendo eficaz, bem tolerado e compatível com as diretrizes internacionais de prática clínica e farmacovigilância. Por fim, destaca-se a importância da realização de novos ensaios clínicos controlados, com amostras maiores, maior tempo de seguimento e foco em desfechos clínicos relevantes, a fim de consolidar a base de evidências e aprimorar as recomendações terapêuticas futuras.

7. CONCLUSÃO

Com base nas evidências científicas de maior qualidade metodológica disponíveis, a presente NTRR evidenciou que o SZC é uma alternativa terapêutica moderna, eficaz e segura para o tratamento da hipercalemia em pacientes com DRC, especialmente nos estágios 3 a 5, em que há comprometimento significativo da função renal e maior risco de desequilíbrio eletrolítico.

A análise das evidências disponíveis demonstrou que o Szc promove redução rápida e sustentada do potássio sérico, permitindo a continuidade de terapias renoprotetoras, como os iSRAA e os iSGLT2, fundamentais para o controle da progressão da DRC. Além disso, o Szc apresentou melhor tolerabilidade gastrointestinal e menor incidência de eventos adversos graves em comparação com os quelantes tradicionais, como o SPS.

Desta forma, a presente NTRR é favorável à incorporação do Szc como fármaco de escolha no manejo da hipercalemia em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5, incluindo aqueles em hemodiálise e com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min/1,73m². A recomendação baseia-se em sua eficácia comprovada na redução dos níveis séricos de potássio, associada à boa tolerabilidade gastrointestinal e ao perfil de segurança favorável em comparação a quelantes tradicionais. O uso do Szc deve, contudo, ser acompanhado de monitoramento clínico e laboratorial rigoroso, com atenção especial à ocorrência de edema e alterações eletrolíticas, garantindo segurança e efetividade terapêutica.

No contexto do HFA, a incorporação do Szc nos protocolos clínicos representa uma decisão sustentada por evidências científicas e alinhada às melhores práticas internacionais, favorecendo o uso racional de medicamentos, a redução de internações e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DRC. Ademais, recomenda-se a realização de estudos de longo prazo para avaliar desfechos clínicos relevantes, como mortalidade, eventos cardiovasculares e hospitalizações, a fim de consolidar o papel do Szc na nefroproteção e segurança terapêutica dos pacientes com DRC.

8. REFERÊNCIAS

- AMMAR, A.; EDWIN, S. B.; WHITNEY, R.; LIPARI, M.; GIULIANO, C. **Updates in chronic kidney disease management: a systematic review**. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 45, n. 5, p. 291–306, 2025.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas: medicamentos – Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico)**. Brasília, 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1301071>. Acesso em: 21 maio 2025.
- BERL, T. **Renal regulation of water and electrolytes**. *New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 2471–2480, 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1403672>. Acesso em: 15 dez. 2025.
- BMJ BEST PRACTICE. **Avaliação da hipercalemia: diagnóstico diferencial dos sintomas**. Londres: BMJ Publishing Group, 2025. Disponível em: <https://bestpractice.bmjjournals.com/topics/pt-br/60>. Acesso em: 21 maio 2025.
- BMJ BEST PRACTICE. **Chronic kidney disease: etiology and pathophysiology**. Londres: BMJ Publishing Group, 2025. Disponível em: <https://bestpractice.bmjjournals.com/topics/en-gb/84/aetiology>. Acesso em: 15 dez. 2025.
- BREGMAN, R. **Prevenção da progressão da doença renal crônica**. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 26, n. 2, p. 85–92, 2004. Disponível em: <https://www.bjnjephrology.org/en/article/prevencao-da-progressao-da-doenca-renal-cronica-drc/>. Acesso em: 24 jul. 2024.
- CAÑAS, A. E.; TROUTT, H. R.; JIANG, L.; TONTHAT, S.; DARWISH, O.; FERREY, A. et al. **A randomized study to compare oral potassium binders in the treatment of acute hyperkalemia**. *BMC Nephrology*, v. 24, n. 1, p. 89, 2023.
- ELSAYED, M. M.; ABDELRAHMAN, M. A.; SOROUR, A. M.; RIZK, I. G.; HASSAB, M. A. A. **Sodium zirconium cyclosilicate versus sodium polystyrene sulfonate for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients: a randomized clinical trial**. *BMC Nephrology*, v. 26, n. 1, p. 227, 2025.
- GONTIJO, A. P. V. et al. **Nefropatia diabética: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**. *Revista Saúde Coletiva*, 2025. Disponível em: <https://revistasaudecoletiva.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/3601>. Acesso em: 15 dez. 2025.
- GRUVER, J.; AL-MAKKI, A.; SHEPLER, B. **Therapeutic update on oral potassium exchange resin use in chronic kidney disease patients: a systematic review of randomized controlled clinical trials**. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, v. 26, p. 11892, 2023.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HALL, J. E. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. 14th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.

HÉRCULES, A. J. et al. **E-manual: elaboração de Nota Técnica de Revisão Rápida (NTRR) de evidências para nortear a tomada de decisões em saúde pública**. Goiânia, 2023. Disponível em: <http://repositorio.saude.go.gov.br:8080/xmlui/handle/123456789/129>. Acesso em: 14 dez. 2025.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. **Farmacologia básica e clínica**. 15. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2023.

KDIGO. **Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease**. *Kidney International Supplements*, v. 13, p. 1–150, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490803/>. Acesso em: 15 dez. 2025.

LEVEY, A. S.; CORESH, J. **Chronic kidney disease**. *The Lancet*, v. 379, p. 165–180, 2012. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)01942-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)01942-7/fulltext). Acesso em: 15 dez. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Diretrizes metodológicas: elaboração de Notas Técnicas de Revisão Rápida – NTRR**. Brasília, 2025. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_notas_tecnicas_revisao_rapida.pdf. Acesso em: 14 dez. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Estratégias para atenuar a progressão da doença renal crônica: relatório técnico**. Brasília, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2023/20230418_relatorio_pcdt_estratégias_para_atenuar_a_progressão_da_drc_cp_11.pdf. Acesso em: 15 dez. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Relatório de Recomendação: ciclossilicato de zircônio sódico para o tratamento da hipertotassemia em pacientes com doença renal crônica estágios 4 e 5**. Brasília, mar. 2025.

NATALE, P.; PALMER, S. C.; RUOSPO, M.; SAGLIMBENE, V. M.; STRIPPOLI, G. F. **Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 26 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013165.pub2>. Acesso em: 26 maio 2025.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia (TA599)**. Londres: NICE, 2019.

NEGRI, F. D. **Portaria SECTICS/MS nº 26**, de 2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

PACKHAM, D. K.; RASMUSSEN, H. S.; LAVIN, P. T.; EL-SHAHAT, Y.; ROGERS, T.; YANG, A. et al. **Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia**. *The New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 3, p. 222–231, 2015.

RITZ, E.; HAHN, K. **Pathophysiology of edema in chronic kidney disease**. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 35, p. iii33–iii39, 2020.

SHRESTHA, D. B.; BUDHATHOKI, P.; SEDHAI, Y. R.; BANIYA, R.; CABLE, C. A.; KASHIOURIS, M. G. et al. **Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate in treatment of hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis**. *Current Therapeutic Research*, v. 95, p. 100635, 2021.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2018.

UPTODATE. **Treatment and prevention of hyperkalemia in adults**. Waltham, MA: UpToDate, 2024.

9. APÊNDICES

Anexo A – Estratégia de busca nas bases de dados

| Base de dados | String | Data acesso | Resultados |
|---------------|--|-------------|------------|
| 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</p> | 07/07/2025 | 33 |

| | | | |
|-----|---|------------|---|
| | <p>("Hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "Hyperkalemia"[All Fields] OR "hyperpotassemia"[All Fields]) OR ("Hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "Hyperkalemia"[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 ((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> | 09/07/2025 | 1 |

| | | |
|--|--|--|
| <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> | | |
|--|--|--|

Fonte: Autora

Anexo B – Descrição dos estudos incluídos

| Autor/Ano | Fichamento | |
|---------------------------|---|--|
| <u>Ammar et al., 2025</u> | Tipo de estudo | Revisão sistemática |
| | Objetivo | Avaliar a eficácia e segurança de terapias emergentes para o manejo da DRC, incluindo 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 | <p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade > 18 anos; • Pacientes diagnosticados com DRC; • ECRs e estudos observacionais; <p>Critérios de exclusão:</p> <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 enquadram 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. |

| | |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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> • Necessidade de terapia de substituição renal (KRT); • Redução sustentada* da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR); • Mortalidade geral • Morte por causas renais • <u>Desfechos específicos para ligadores de potássio:</u> • Alterações nos níveis séricos de potássio • Capacidade de manter o uso contínuo de iSRAA ou MRA <p>* A definição de “sustentada” variou entre os estudos</p> |

| | | |
|--|--------------------------|---|
| | <p>Resultados</p> | <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 iSRAA 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 iSRAA e MRA, como a espironolactona. Por exemplo, no estudo AMBER, 86% dos pacientes que receberam patiromer mantiveram a espironolactona 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><u>Eventos adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos gastrointestinais foram relatados com maior frequência em usuários de ligadores de potássio. Hipocalemia foi rara. |
| | <p>Limitações</p> | <ul style="list-style-type: none"> Ausência de ECRs 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 iSRAA e MRA, sem abordar diretamente desfechos clínicos relevantes, como mortalidade ou progressão da DRC. 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. 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 | 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 iSRAA 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. |
| <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 inclusão/exclusão | <p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade > 18 anos; Pacientes com doença renal crônica terminal (ESRD, do inglês <i>End-Stage Renal Disease</i>); |

| | |
|----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Potássio sérico pré-diálise > 5 mEq/L; • Tratamento regular por hemodiálise*. <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: <ul style="list-style-type: none"> • SJC 5 g, 3 vezes por semana, em dias sem diálise (15 g/semana); <p>Ou,</p> |

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> SPS 15 g, 3 vezes por 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. O ensaio clínico foi registrado no Clinicaltrials.gov (NCT06029179) em 09/01/2023 e conduzido de acordo com a declaração CONSORT 2010. |
| Desfechos | <p><u>Desfecho primário:</u> Avaliar a alteração nos níveis de potássio sérico ao longo das 8 semanas do estudo.</p> <p><u>Desfechos secundários*:</u></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><u>Características basais dos pacientes:</u></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><u>Efeito do SZC e SPS sobre o potássio sérico:</u></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><u>Desfechos secundários:</u></p> |

| | |
|-------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Gанho 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. • 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><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 ($p<0,001$). |
| Limitações | <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). |
| Conclusão | <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.</p> |

| | | |
|----------------------------|---|--|
| | | 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. |
| <u>Gruver et al., 2023</u> | Tipo de estudo | Revisão sistemática |
| | Objetivo | Avaliar eficácia e segurança do SPS, patiromer e Szc |
| | População e Critérios de inclusão/exclusão | <p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECRs; • 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; • 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 ECRs 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; |

| | | |
|--|-------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • 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 eGFR <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; |

| | | |
|------------------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> 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. 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. |
| <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 ECRs; • 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 | <u>Desfecho primário:</u> Avaliar a eficácia do patiromer e do sodium zirconium cyclosilicate (SZC) na redução |

| | |
|-------------------|--|
| | <p>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 SZC. 2. Ocorrência de eventos adversos graves (SAEs). 3. Taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. 4. Incidência de eventos adversos específicos, como: <ol 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 SZC (5g vs. 10g). <p><u>Observação:</u></p> <p>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 (SZC); |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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 DRC, insuficiência cardíaca e uso de iSRAA • Os critérios de inclusão e exclusão variaram entre os estudos, mas geralmente excluíam pacientes com hipercalemia grave, alterações gastrointestinais relevantes ou hipocalemia 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); |
|--|---|

| | |
|-------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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. |
| Limitações | <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 2 semanas); • 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 Szc 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 SZC 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 SZC 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, SZC) 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; • ECRs 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, com uso da ferramenta GRADE para avaliação da qualidade da evidência; 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; |

| | |
|-------------------|--|
| | <p>6. Rejeição e perda do enxerto renal;</p> <p>7. Fadiga;</p> <p>8. Infecções;</p> <p>9. Câncer;</p> <p>10. Pressão arterial sistólica e diastólica;</p> <p>11. Eventos adversos e interrupções do tratamento.</p> |
| 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 iSRAA e outras comorbidades como diabetes, hipertensão e insuficiência cardíaca. • 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; evidência de baixa certeza). 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); evidência de baixa certeza; |
|--|---|

| | |
|-------------------|--|
| | <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 | 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 S2C reduzam os níveis de potássio, não está claro se melhoraram desfechos clínicos relevantes. São necessários ensaios clínicos maiores, com acompanhamento prolongado e foco em desfechos como mortalidade, eventos cardiovasculares e qualidade de vida. |

Fonte: Autora

Anexo C – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

| Study | Risk of bias domains | | | | | |
|--|----------------------|----|----|----|----|---|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
| Elsayed, 2025 | + | + | + | + | - | - |
| Domains: | | | | | | Judgement |
| D1: Bias arising from the randomization process. | | | | | |  Some concerns |
| D2: Bias due to deviations from intended intervention. | | | | | |  Low |
| D3: Bias due to missing outcome data. | | | | | | |
| D4: Bias in measurement of the outcome. | | | | | | |
| D5: Bias in selection of the reported result. | | | | | | |

Anexo D – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

| Questões AMSTAR-2 | Natale 2020 | P, Shrestha, 2021 | Gruver, 2023 | Ammar, 2025 |
|---|----------------|----------------------|-----------------|--------------|
| 1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes do PICO? | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 2. O relato continha declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos antes de sua realização e justificou desvios do protocolo? | Sim | Sim | Não | Parcialmente |
| 3. Os autores explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 4. Os autores usaram uma estratégia abrangente de pesquisa? | Sim | Parcialmente | Não | Parcialmente |
| 5. Os autores realizaram a seleção do estudo em duplicado? | Sim | Sim | Não | Sim |
| 6. Os autores executaram a extração de dados em duplicado? | Sim | Sim | Não | Sim |
| 7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram? | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados? | Sim | Sim | Não | Sim |

| | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|
| 9. Os autores utilizaram técnica satisfatória para avaliar o Risco de Viés (RoB) nos estudos individuais incluídos? | Sim | Sim | Não | Sim |
| 10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? | Sim | Não | Não | Não |
| 11. Se a meta-análise foi realizada, os autores utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?* | Sim | Sim | N/A | N/A |
| 12. Se a meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?* | Sim | Sim | N/A | N/A |
| 13. Os autores foram responsáveis pelo RoB nos estudos individuais ao interpretar os resultados da revisão? | Sim | Sim | Não | Não |
| 14. Os autores forneceram explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada? | Sim | Sim | Não | Não |
| 15. Se houve síntese quantitativa, realizaram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu impacto nos resultados da revisão?* | Sim | Sim | N/A | N/A |
| 16. Foi relatada alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento | Sim | Sim | Sim | Sim |

| Confiança Geral | Alta | Alta | Crítica Baixa | Baixa |
|-----------------|------|------|------------------|-------|
|-----------------|------|------|------------------|-------|

Fonte: Autora