

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 08/2016**

**Ketosteril® (aminoácidos essenciais +  
ceto-análogos) para pacientes com  
doença renal crônica em restrição  
proteica**

**Belo Horizonte  
Junho - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da  
Silva

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ketosteril® (aminoácidos essenciais + ceto-análogos)

**Indicação na bula:** prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Normalmente, isto se aplica a pacientes que apresentem taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.

**Pergunta:** eficácia do Ketosteril® para pacientes com doença renal crônica em restrição proteica.

**Evidências:** foi encontrada uma meta-análise que avaliou dieta hipoproteica suplementada com ceto-análogos (aminoácidos essenciais + ceto-análogos) contra dieta hipoproteica. Não houve diferença estatisticamente significativa para taxa de filtração glomerular (TFG) entre os dois grupos.

**Conclusões:** há a necessidade de mais estudos, com maior número de pacientes e tempo de acompanhamento, que avaliem o uso dos ceto-análogos juntamente com a dieta hipoproteica e os metabólitos tóxicos, como desfecho, em comparação direta.

## CONTEXTO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela presença de alterações estruturais ou da função dos rins, por um período igual ou maior que três meses. Essa definição classifica como portadores de DRC aqueles pacientes que possuem alguma lesão renal evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas, urinárias ou dos exames de imagem, independente da taxa de filtração glomerular (TFG). Além disso, pacientes que apresentam uma TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> com ou sem lesão renal, por um período igual ou superior a três meses, também são considerados como portadores de DRC<sup>(1)</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com DRC em restrição proteica.

**2-Prevalência/Incidência:** A DRC é atualmente entendida como um problema de saúde pública, devido a sua prevalência crescente, a sua morbimortalidade elevada e aos altos custos demandados para a manutenção dos pacientes renais crônicos dialíticos nas diversas modalidades de terapia renal substitutiva (TRS) existentes (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal)<sup>(2,3,4)</sup>. Uma análise do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) demonstrou que cerca de 13% da população adulta nos EUA apresenta algum grau de perda de função renal<sup>(5)</sup>. Estudos populacionais em diferentes países têm demonstrado prevalência de DRC de 7,2% para pessoas acima de 30 anos e 28% a 46% em indivíduos acima de 64 anos. No Brasil, cerca de dez milhões de pessoas têm alguma disfunção renal. A prevalência de DRC é de 50/100.000 habitantes no Brasil, inferior ao que é visto nos Estados Unidos (110/100.000) e no Japão (205/100.000), o que sugere que seja uma doença subdiagnosticada no nosso meio<sup>(6)</sup>.

**3-Curso da doença:** A DRC é estratificada com base na TFG (cinco estágios) e albuminúria (três estágios)<sup>(1)</sup>. Com a queda progressiva da TFG observada na DRC e conseqüente perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas, ocorre o comprometimento de todos os outros órgãos do organismo. Quando a queda da TFG atinge valores muito baixos, geralmente inferiores a 15

mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, estabelece-se o que tradicionalmente se denomina de “insuficiência renal crônica” (IRC), ou seja, o estágio mais avançado (estágio 5) da DRC<sup>(7)</sup>.

**Tabela 1. Estratificação da DRC em cinco estágios de acordo com a TGF.**

Estágio	1	2	3a	3b	4	5
TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 - 29	< 15

Fonte: Cusumano et al, 2006<sup>(7)</sup>; Kirsztajn et al, 2011<sup>(8)</sup>.

A fase não dialítica da DRC compreende os estágios dois a cinco, com TFG entre 90 e 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A desnutrição é um grande problema na fase não dialítica e está diretamente relacionada à piora da função renal. Em geral, devido ao curso lento da doença, a terapia nutricional é realizada por meio de modificações na dieta via oral desses pacientes<sup>(8)</sup>.

A DRC, particularmente nas fases mais avançadas (estágios quatro e cinco), pode levar a alterações importantes no estado nutricional e no metabolismo. O acúmulo de metabólitos tóxicos, entre eles a ureia<sup>1</sup>, e a perda, ainda que parcial, da função reguladora do equilíbrio hidroeletrolítico, ácido-básico e hormonal, podem causar redução do apetite, distúrbios gastrintestinais, acidose metabólica, resistência à insulina, hiperparatireoidismo secundário e inflamação. Essas condições estão associadas à diminuição da ingestão alimentar e ao hipercatabolismo<sup>(8)</sup>.

<sup>1</sup>A ureia, toxina mais conhecida e facilmente mensurada por meio de exames de sangue, e várias outras substâncias tóxicas acumulam-se no organismo em virtude da doença renal crônica. Essas substâncias são denominadas de toxinas urêmicas. O conjunto de sinais e sintomas provenientes do acúmulo destas toxinas é denominado síndrome urêmica.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Ketosteril<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** 3-metil-2-oxo-valerato de cálcio ( $\alpha$ -ceto-análogo da isoleucina) + 4-metil-2-oxo-valerato de cálcio ( $\alpha$ -ceto-análogo da leucina) + 2-oxo-3-fenil-propionato de cálcio ( $\alpha$ -ceto-análogo da fenilalanina) + 3-metil-2-oxo-butirato de cálcio ( $\alpha$ -ceto-análogo da valina) + 2-hidróxi-4-metil-tio-butirato de cálcio ( $\alpha$ -hidróxi-análogo da metionina) + monoacetato de lisina (lisina 75 mg) + treonina + triptofana + histidina + tirosina.

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 100419923 Validade: 11/2016.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

Não.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim  Não

b) EMA

Sim  Não

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

- Terapia nutricional

A terapia nutricional, desde que bem planejada, implementada de forma individualizada, com acompanhamento frequente e boa adesão do paciente, possibilita a manutenção ou o restabelecimento do estado nutricional e da qualidade de vida. O efeito independente da dieta hipoproteica sobre a progressão da DRC, que é a principal manipulação dietética na DRC não dialítica, ainda é controverso. Entretanto, essa intervenção é capaz de retardar a necessidade da TRS. Além disso, há evidência consistente de que a terapia nutricional adequada, nessa fase da doença, contribui para controlar o acúmulo de metabólitos potencialmente tóxicos, ajuda no controle da hiperpotassemia e da hipertensão, reduz a proteinúria e é parte fundamental no controle dos distúrbios do metabolismo mineral ósseo. A quantidade recomendada de proteína alimentar é em torno de 0,6 g/kg/dia a 0,8 g/kg/dia e pelo menos 50% dessas devem ser provenientes de fontes de alto valor biológico<sup>(9,10,11)</sup>.

Os objetivos da terapia nutricional na DRC não dialítica são: 1) manter ou restabelecer o estado nutricional; 2) retardar a progressão da doença renal; 3) minimizar o acúmulo de compostos nitrogenados tóxicos; 4) prevenir ou minimizar os distúrbios hidroeletrolíticos, mineral, ácido-básico e hormonal<sup>(9)</sup>.

Embora exista escassez de estudos controlados, de longo prazo, e com número significativo de indivíduos estudados, a dieta muito restrita em proteína (0,3 g/kg/dia), suplementada com aminoácidos essenciais e ceto-análogos, pode ser segura do ponto de vista nutricional e oferecer benefícios, como melhora dos sintomas urêmicos, do controle da pressão arterial, da acidose metabólica, da sensibilidade à insulina e dos distúrbios do metabolismo mineral ósseo. Esse tipo de dieta é mais indicado para pacientes com taxa de filtração glomerular <25 mL/min. Os maiores limitantes da dieta hipoproteica são a dificuldade de aderência à longo prazo, pois o indivíduo deve seguir dieta vegetariana

controlada, além do custo elevado dos suplementos de aminoácidos essenciais ou cetos-ácidos<sup>(9)</sup>.

**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

Como não há medicamento genérico no mercado e dose diária definida (DDD) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), foi considerado, para o cálculo do preço do tratamento, o medicamento referência, de acordo com a posologia mínima e máxima disponibilizadas pelo fabricante (de quatro a oito comprimidos, três vezes ao dia, durante as refeições)<sup>(12)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 23 de maio de 2016, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).



**Tabela 2. Preço estimado do tratamento mensal com Ketosteril®**

Quantidade de comprimidos	Mínima diária	Máxima diária	Mínima mensal	Máxima mensal
	12	24	360	720
<b>Apresentação com 20 comprimidos</b>				
<b>Custo mensal</b>	<b>Mínimo mensal</b>		<b>Máximo mensal</b>	
	ICMS 0%	ICMS 18%	ICMS 0%	ICMS 18%
	<b>R\$ 1.061,28</b>	<b>R\$ 1.329,84</b>	<b>R\$ 2.154,96</b>	<b>R\$ 2.659,68</b>
Quantidade de caixas	18	18	36	36
<b>Apresentação com 100 comprimidos</b>				
<b>Custo mensal</b>	<b>Mínimo mensal</b>		<b>Máximo mensal</b>	
	ICMS 0%	ICMS 18%	ICMS 0%	ICMS 18%
	<b>R\$ 983,24</b>	<b>R\$ 1.232,08</b>	<b>R\$ 1.966,48</b>	<b>R\$ 2.464,16</b>
Quantidade de caixas	4	4	8	8

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

## **BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

**Data da busca (1): 10/06/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Ketosteril<sup>®</sup> (ceto-ácidos; ceto-análogos) é eficaz para pacientes com DRC em restrição proteica?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 10/06/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Ketosteril<sup>®</sup> (ceto-ácidos; ceto-análogos) é eficaz para pacientes com DRC em restrição proteica?

Base pesquisada: Cochrane

## **RESULTADOS COMPILADOS**

Foi selecionada uma meta-análise que avaliou o uso da dieta de baixa proteína com suplemento de ceto-análogo em pacientes com DRC comparado com pacientes em uso da dieta de baixa proteína sem suplemento.

Pancho et al (2013) realizaram uma meta-análise com o objetivo de determinar se a dieta de baixa proteína suplementada com ceto-análogos contra a dieta de baixa proteína por si só pode retardar a progressão da insuficiência renal, mantendo a TFG em pacientes com DRC. A intervenção avaliada foi uma dieta de baixa proteína com suplemento de ceto-análogo (Ketosteril<sup>®</sup>) e o controle foi uma dieta de baixa proteína com placebo. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados (79 pacientes) com falência renal em estágios de três a cinco, em pré-diálise ou dialisados. Em um dos estudos, o tempo de acompanhamento foi

de 48 semanas, enquanto o outro foi de nove meses. A análise revelou não haver diferença estatística na TFG entre os pacientes tratados com dieta de baixa proteína suplementada com Ketosteril® e pacientes em dieta de baixa proteína sem o suplemento <sup>(13)</sup>.

### **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

Segundo a Relação Nacional de Ações e Serviços em Saúde (RENASES) de 2012, está disponível a terapia nutricional na atenção primária e na atenção ambulatorial especializada (via enteral e parenteral). A terapia nutricional está recomendada pelas diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica - DRC no Sistema Único de Saúde de 2014 <sup>(11,14)</sup>.

### **RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS**

Não encontrado

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ketosteril® possui registro apenas na ANVISA. Foi encontrada uma meta-análise que avaliou dieta hipoproteica suplementada com ceto-análogos contra a dieta hipoproteica. Não houve diferença estatisticamente significativa para TFG entre os dois grupos. A meta-análise não avaliou outros desfechos. Assim, verifica-se a necessidade de mais estudos com maior número de pacientes e tempo de acompanhamento que avaliem o uso dos ceto-análogos juntamente com a dieta hipoproteica e os metabólitos tóxicos, como desfecho, em comparação direta.

## REFERÊNCIAS

1. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl):S1-S246.
2. Salgado Filho N, Brito DJA. Doença Renal Crônica: a grande epidemia deste milênio. *J Bras Nefrol* 2006; 28:1-5.
3. Sesso R, Lopes AA, Thome FS, Bevilacqua JL, Romão Junior JE, Lugon J. Relatório do censo brasileiro de diálise 2008. *J Bras Nefrol* 2008; 30:233-8.
4. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR *et al.* Doença Renal Crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol* 2004, 26:202-15.
5. Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Prevalence of CKD in the United States: A Sensitivity Analysis Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2006; 53:218-228.
6. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Dia Mundial do Rim em 14 de março de 2013. OF/PRES/0308/2013. Disponível em <<http://arquivos.sbn.org.br/pdf/release.pdf>>. Acesso em: 13 jun 2016.
7. Cusumano A, Garcia-Garcia G, Di Gioia C *et al.* End stage renal disease and its treatment in Latin America in the twenty-first century. *Ren Fail.* 2006; 28:631-7.
8. Kirsztajn GM, Souza E, Romão Jr JE, Bastos MG, Meyer F, Andrada NC. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 30 jun 2011. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/substituicao10/doenca\\_renal\\_cronica\\_pre\\_terapia\\_renal\\_substitutiva\\_diagnostico.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/substituicao10/doenca_renal_cronica_pre_terapia_renal_substitutiva_diagnostico.pdf)>. Acesso em: 10 jun 2016.
9. Martins C, Cuppari L, Avesani C, Gusmão MH. Terapia Nutricional para Pacientes na Fase Não-Dialítica da Doença Renal Crônica. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 11 jul 2011. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/9\\_volume/terapia\\_nutricional\\_para\\_pacientes\\_na\\_fase\\_nao\\_dialitica\\_da\\_doenca\\_renal\\_cronica.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_para_pacientes_na_fase_nao_dialitica_da_doenca_renal_cronica.pdf)>. Acesso em: 10 jun 2016.

10. Kirsztajn GM, Souza E, Romão Jr JE, Bastos MG, Meyer F, Andrada NC. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 31 de outubro de 2011. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/doenca\\_renal\\_cronica\\_pre\\_t erapia\\_renal\\_substitutiva\\_tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/doenca_renal_cronica_pre_t erapia_renal_substitutiva_tratamento.pdf)>. Acesso em: 10 jun 2016.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica - DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37 p.: il.
12. Fresenius Kabi Brasil Ltda. Ketosteril®. Bula Profissional. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTran sacao=8162312014&pIdAnexo=2224040](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTran sacao=8162312014&pIdAnexo=2224040)>. Acesso em: 10 jun 2016.
13. Pancho GA, Paningbatan JC, Shiu LA. A meta-analysis on keto analogues and low protein diet in the retardation of progression of kidney failure in chronic kidney disease. Philippine Journal of Internal Medicine 2013 jul-sep; 51(3): 1-4. Disponível em: <[http://www.net-head.net/~pcporg/images/stories/pjim\\_51\\_no3/A\\_Meta-Analysis\\_on\\_Keto\\_Analogues\\_and\\_Low\\_Protein\\_Diet\\_in\\_the\\_Retardation\\_of\\_P rogression\\_of\\_Kidney\\_Failure\\_in\\_Chronic\\_Kidney\\_Disease.pdf](http://www.net-head.net/~pcporg/images/stories/pjim_51_no3/A_Meta-Analysis_on_Keto_Analogues_and_Low_Protein_Diet_in_the_Retardation_of_P rogression_of_Kidney_Failure_in_Chronic_Kidney_Disease.pdf)>. Acesso em: 10 jun 2016.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde. 1ª Versão, 2012. Disponível em: <[conitec.gov.br/images/Protocolos/Renases2012.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Renases2012.pdf)>. Acesso em: 13 jun 2016.