

Análise de custo-efetividade de paricalcitol *versus* calcitriol no tratamento do HPTS em pacientes do SUS dialíticos, da perspectiva

Cost-effectiveness analysis of paricalcitol *versus* calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective

Autores

Fabiana Gatti de Menezes^{1,2,3}

Rodrigo Martins Abreu¹

Alexander Itria¹

¹ Universidade de São Paulo.

² Universidade Estadual de Campinas.

³ AbbVie.

Data de submissão: 11/12/2015.

Data de aprovação: 20/01/2016.

Correspondência para:

Fabiana Gatti de Menezes.
AbbVie Farmacêutica LTDA.
Avenida Jornalista Roberto Marinho, nº 85, 7º Andar,
Brooklin, São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 04576-010
E-mail: fabiana.menezes@abbvie.com
AbbVie Farmacêutica LTDA,
São Paulo, Brasil.

DOI: 10.5935/0101-2800.20160048

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma consequência da doença renal crônica. O tratamento no SUS é realizado com calcitriol, que favorece a hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, dificultando o controle do HPTS. Uma opção clinicamente relevante é o paricalcitol, que ocasiona a supressão do paratormônio (PTH) de forma mais rápida que o calcitriol e com menores alterações nas taxas séricas de cálcio, fósforo e do produto cálcio-fósforo. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma análise de custo-efetividade de paricalcitol *versus* calcitriol para pacientes em diálise com HPTS, perspectiva do SUS. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de decisão de Markov para a população ≥ 50 anos, com DRC em diálise e HPTS. Foram considerados ciclos trimestrais e um horizonte temporal *lifetime*. O desfecho clínico avaliado foram os anos de vida ganhos. Dados foram obtidos a partir de revisão sistemática da literatura e bases de dados oficiais. Custos em reais (R\$), ano de 2014. **Resultados:** No caso base: paricalcitol gerou benefício clínico de 16,28 anos de vida ganhos *versus* 14,11 anos de vida ganhos com calcitriol, custos totais de R\$ 131.064 e R\$ 114.262, respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental de R\$ 7.740 por ano de vida salvo. Dados robustos confirmados pela análise de sensibilidade. **Conclusão:** De acordo com o limiar de custo-efetividade recomendado pela Organização Mundial de Saúde para o ano de 2013, o tratamento de pacientes com HPTS em diálise com paricalcitol é custo-efetivo, comparado ao calcitriol, perspectiva SUS.

Palavras-chave: avaliação de custo-efetividade; hiperparatireoidismo secundário; insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a consequence of chronic kidney disease. The treatment at the Brazilian Unified Health System (SUS) is performed with calcitriol, a drug which favors hypercalcemia and/or hyperphosphatemia, hindering the control of SHPT. Another option is paricalcitol, which causes parathormone (PTH) suppression faster than calcitriol, with minor changes in calcium-phosphorus product and calcium and phosphorus serum levels. **Objective:** This study aims to develop a cost-effectiveness analysis of paricalcitol *versus* calcitriol for patients in dialytic treatment with SHPT, from the SUS perspective. **Methods:** A Markov decision model was developed for patients ≥ 50 years old with end stage renal disease in dialytic treatment and SHPT. Quarterly cycles and a lifetime time horizon were considered. Life years (LY) gained were assessed as clinical outcome. Clinical and economic inputs were obtained from systematic literature review and official databases. Costs are presented in Brazilian real (BRL), for the year 2014. **Results:** In the base case: paricalcitol generated a clinical benefit of 16.28 LY gained *versus* 14.11 LY gained with calcitriol, total costs of BRL 131,064 and BRL 114,262, respectively, determining an incremental cost-effectiveness ratio of BRL 7,740 per LY gained. The data robustness was confirmed by the sensitivity analysis. **Conclusions:** According to cost-effectiveness threshold recommended by the World Health Organization for 2013, the treatment of SHPT in patients on dialysis with paricalcitol is cost-effective when compared to calcitriol, from the public healthcare system perspective, in Brazil.

Keywords: cost-effectiveness evaluation; hyperparathyroidism, secondary; renal insufficiency, chronic.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é caracterizado por um aumento no nível sérico de paratormônio (PTH) e está frequentemente relacionado à doença renal crônica (DRC). A DRC é atualmente considerada um importante problema mundial de saúde pública. Ela começa como uma lesão renal que leva à lenta e progressiva perda de função desse órgão, causando em seu estágio final (taxa de filtração glomerular abaixo de 15 ml/min), a necessidade de métodos artificiais de depuração do sangue (hemodiálise ou diálise peritoneal).^{1,2}

Segundo pesquisa da *Sociedade Brasileira de Nefrologia* (SBN)³, em 2012 havia 97.586 pacientes em diálise no Brasil, com 84% desses pacientes sendo submetidos ao procedimento através do *Sistema Único de Saúde* (“SUS”). Sesso *et al.* publicaram um estudo analisando 200 pacientes com doença renal terminal, em hemodiálise crônica, e mostraram que o custo médio global por paciente-ano para tal tratamento foi de US\$ 7.980 e US\$ 13.428, no SUS e no Sistema de Saúde Complementar, respectivamente. Em Reais brasileiros, o custo médio foi de R\$ 19.499,93 e R\$ 32.812,66, respectivamente (taxa cambial de Novembro de 2014, US\$ 1 = R\$ 2.4436).^{4,5}

Na DRC, há uma redução na produção renal de calcitriol (1- α -25-dihidrovitamina D₃), hipocalcemia devido à redução na reabsorção tubular e hipofosfatemia devido à redução na depuração renal. Essas alterações no metabolismo são a principal causa do desenvolvimento do HPTS, virtualmente presentes em todos os pacientes com insuficiência renal em estágio terminal.^{2,6}

As metas do tratamento são reduzir os níveis de PTH e normalizar os níveis séricos de cálcio e fósforo, e primariamente envolve a administração de vitamina D ativada.⁷ Atualmente, o calcitriol é o padrão de tratamento empregado pelo SUS; entretanto, ele é responsável pela subsequente hipercalcemia, hiperfosfatemia e aumento no produto cálcio x fósforo (CaxP), dificultando o controle do HPTS.⁸ Esses distúrbios minerais podem causar calcificações vasculares e em partes moles, contribuindo para a morbimortalidade cardiovascular (doença coronariana, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca).⁹⁻¹¹

Novas gerações de análogos da vitamina D foram desenvolvidas para reduzir os níveis de PTH com mínimos efeitos sobre as absorções de cálcio e fósforo. Sprague *et al.*¹² avaliaram a eficácia e a segurança do paricalcitol, uma ativação seletiva do receptor da

vitamina D *versus* o calcitriol, em um estudo fase III randomizado e duplo-cego, com 236 pacientes com HPTS e em hemodiálise; os pacientes no grupo paricalcitol tiveram uma redução mais rápida em seus níveis de PTH e permaneceram por mais dias com estes níveis em valores adequados.

Ainda, os pacientes tratados com paricalcitol tiveram significativamente menos episódios de hipercalcemia e/ou aumento do produto Ca x P em comparação com pacientes tratados com calcitriol. A rápida supressão do PTH e a associação com menores alterações nas taxas séricas de cálcio e fósforo e produto Ca x P, levaram potencialmente à prevenção de suas complicações associadas e, conseqüentemente, diminuição da morbidade e mortalidade associadas ao HPTS, tornando o tratamento com paricalcitol uma opção clinicamente relevante no tratamento dessa doença.⁹⁻¹¹

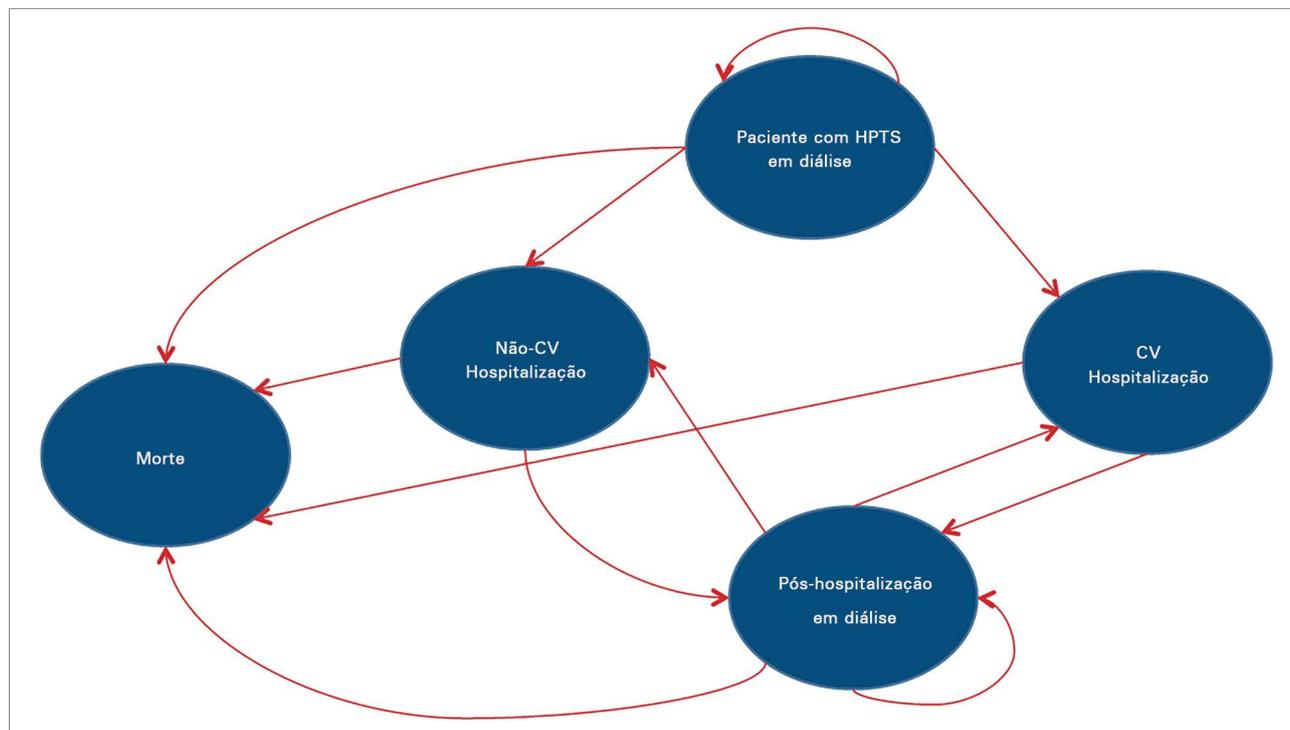
Assim, o objetivo deste estudo é realizar uma análise de custo-eficácia do paricalcitol *versus* o calcitriol para pacientes com HPTS em diálise, sob a perspectiva do SUS.

MÉTODOS

MODELO DECISÓRIO

Realizamos uma análise de custo-eficácia utilizando um modelo de Markov para simular o tratamento de HPTS com duas estratégias diferentes: paricalcitol (5,0 mcg/mL) ou calcitriol (1,0 mcg/mL). Indivíduos adultos, de ambos os sexos, com DRC em diálise e com HPTS foram considerados elegíveis para o tratamento. A idade de 50 anos de idade foi utilizada para a entrada no modelo.

Os seguintes estados de saúde foram incluídos: pacientes em diálise com HPTS, hospitalização cardiovascular, hospitalização não-cardiovascular, pós-hospitalização e óbito. Todos os pacientes começaram com o status “em diálise com HPTS”, onde eles poderiam permanecer ou migrar para o status de “hospitalização cardiovascular”, “internação não cardiovascular” e/ou “morte”. Depois de uma internação, o retorno ao estado inicial não foi mais permitido, com a migração para a “pós-hospitalização” ou status de “óbito” (Fig. 1). Pacientes em “pós-hospitalização” poderiam permanecer neste estado, serem re-hospitalizados e/ou evoluir para óbito. Consideramos ciclos temporais de toda a vida e 3 meses de tempo de vida. As taxas de desconto de 1,27% por trimestre foram aplicadas aos custos e benefícios clínicos.¹³ Anos de Vida (AV) ganhos foram considerados como resultado de saúde.

Figura 1. Estrutura do modelo decisório para pacientes com hiperparatiroidismo secundário tratados com paricalcitol ou calcitriol.

DADOS DE ENTRADA

Os dados de entrada foram pesquisados na literatura a fim de alimentar o modelo. As buscas eletrônicas foram conduzidas até janeiro de 2014, nas bases de dados MEDLINE via PubMed e LILACS, utilizando os seguintes termos combinados em uma variedade de estratégias: paricalcitol, calcitriol, Zemplar e hiperparatiroidismo secundário. Os motores de busca incluíram o Google® e outras ferramentas on-line. As buscas eletrônicas foram complementadas por pesquisas manuais de referências bibliográficas. Informações extraídas de resumos não foram consideradas.

Dobrez et al.¹⁴ mostraram uma redução do risco de primeira hospitalização por causas cardiovasculares e outras, devido à utilização de paricalcitol (Tabela 1). Para estimar o impacto do paricalcitol na redução de hospitalizações, foram consideradas a diminuição do risco relativo e no número de hospitalizações por ano. Desta forma, os doentes em paricalcitol tiveram 2,4 hospitalizações por ano, enquanto aqueles em calcitriol, 2,61 por ano. Foram consideradas taxas de hospitalização por causa cardiovascular de 4,51%, e 7,53% por outras causas.⁴ Em relação à mortalidade, a taxa média de 3 meses para pacientes em diálise é de 5,4%, e a taxa de mortalidade de 3 meses após um evento cardiovascular é 19,98%. Para doentes em

paricalcitol, uma diminuição de 16% foi aplicada à taxa de mortalidade.^{15,16}

O modelo tem quatro configurações possíveis de dose: relação de dose calcitriol-paricalcitol de 1:2, de acordo com a dose diária definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁷; proporção da dose calcitriol-paricalcitol de 1:3; razão da dose calcitriol-paricalcitol de 1:4, ambos usados em ensaios clínicos randomizados (RCT) publicados anteriormente;^{7,12} e a configuração usada por Sharma et al.¹⁸ Além disso, há a possibilidade de adicionar a razão de redução proposta por Sharma et al.¹⁸ para a análise, em que após o primeiro trimestre, com uma dose de carga, o paciente permanece em uma dose de manutenção 31% menor do que a dose de carga.

DADOS DE CUSTO

O modelo considerou apenas os custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Um custo de R\$36,82 e R\$ 11,78 por frasco, foi considerado para paricalcitol e calcitriol, respectivamente (preço de fábrica de paricalcitol sem CAP (Coeficiente de Adequação de Preço) e com 18% de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) e calcitriol com CAP e 0% ICMS - de acordo com a CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) e CONFAZ (Conselho Nacional de política Fazendária).

TABELA 1 EFEITO DO PARICALCITOL NA DIMINUIÇÃO DO RISCO DE PRIMEIRA HOSPITALIZAÇÃO

Efeito do Paricalcitol	Taxa
Redução do risco de primeira hospitalização: todas as causas	13,70%*
Redução do risco de primeira hospitalização: relacionada ao PTH	12,20%*
Infecção	11,80%*
Cardiovascular (todos)	12,10%*
Cardiovascular (sem hipertensão)	18,30%*
Inflamação não-infecciosa	11,80%†
Complicação no local da punção para o equipo	10,50%‡
Outras razões não-cardiovasculares	10,50%‡

PTH: paratormônio; * $p < 0,0001$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,05$.

Os custos cardiovasculares e não-cardiovasculares de hospitalização foram incluídos, calculados considerando um custo de hospitalização por dia (dados obtidos em Tabwin) multiplicado pelo tempo médio de internação, em dias, para o calcitriol e paricalcitol.^{4,14}

Para calcular o custo de 3 meses de diálise, consideramos o custo por diálise obtido no SIGTAP (Sistema de Gestão da Tabela de Procedimentos) e um total de 12 diálises realizadas em um mês. O custo de pós-hospitalização foi calculado através de micro custos, com o custo de materiais obtidos por meio do SIGTAP e, finalmente, para o cálculo do custo de morte, utilizamos o Tabwin (dados de 2011).

ANÁLISE SENSITIVA

A análise de sensibilidade univariada foi realizada com as seguintes variáveis: custo do paricalcitol, razão de risco (sobrevivência de 12 meses) e o custo de hospitalização. Na análise de sensibilidade probabilística, uma distribuição foi atribuída a qualquer um dos parâmetros analisados. A distribuição Gama foi utilizada para o número de hospitalizações por ano e dose da medicação, para paricalcitol e calcitriol, bem como para os custos de diálise, internação e paricalcitol. A distribuição beta foi utilizada para a mortalidade de pacientes dialíticos, percentagem de redução do risco de mortalidade com o uso de paricalcitol e risco de primeira hospitalização (por diferentes causas).

RESULTADOS

Foi considerado o ajuste da relação dose de calcitriol-paricalcitol de 1:2 como cenário de base, de acordo com a dose diária definida pela OMS.¹⁷ O uso de

paricalcitol neste cenário gerou um benefício clínico de 16,28 AV ganhos, contra 14,11 AV adquiridos com o uso de calcitriol, com custos totais em Reais de R\$131.064,58 e R\$ 114.262,07, respectivamente; gerando uma relação de custo-eficácia incremental (RCEI) de R\$ 7.740,31, por AV adquiridos. Os custos por paciente, para cada estado de saúde, estão descritos na Tabela 2. A Tabela 3 mostra uma RCEI (com taxa de desconto dos custos e benefícios) em todas as configurações possíveis de modelos. Ela variou de R\$7.740,31 para R\$17.683,21, de acordo com a configuração escolhida.

O custo, por paciente, com a aquisição de paricalcitol em um horizonte de tempo de vida útil foi de R\$ 21.583,85 em cinco anos, contra R\$17.956,86 para o calcitriol. Além disso, os custos médicos diretos, incluindo diálise, com um custo de R\$106.310,41 para paricalcitol e R\$92.125,73 para o calcitriol e cardiovascular *versus* hospitalizações não-cardiovasculares, com um custo de R\$551,89 e R\$773,46 para paricalcitol e R\$ 948,06 e R\$ 1.316,06 para o calcitriol, respectivamente. Apesar do custo de diálise ter sido maior para o grupo tratado com paricalcitol, isto foi devido a menor mortalidade destes doentes em comparação com o calcitriol.

As seguintes variáveis foram avaliadas na análise de sensibilidade univariada: redução de custos de paricalcitol, razão de risco, e custo de hospitalização. A redução de custo de paricalcitol foi o parâmetro com o maior impacto sobre a RCEI por AV, como visto na Fig. 2. Com um desconto de 35% no custo do medicamento, paricalcitol tornou-se dominante em relação ao calcitriol. Uma análise de sensibilidade probabilística com 1000 iterações foi realizada, e foi percebido que 100% das simulações mostraram

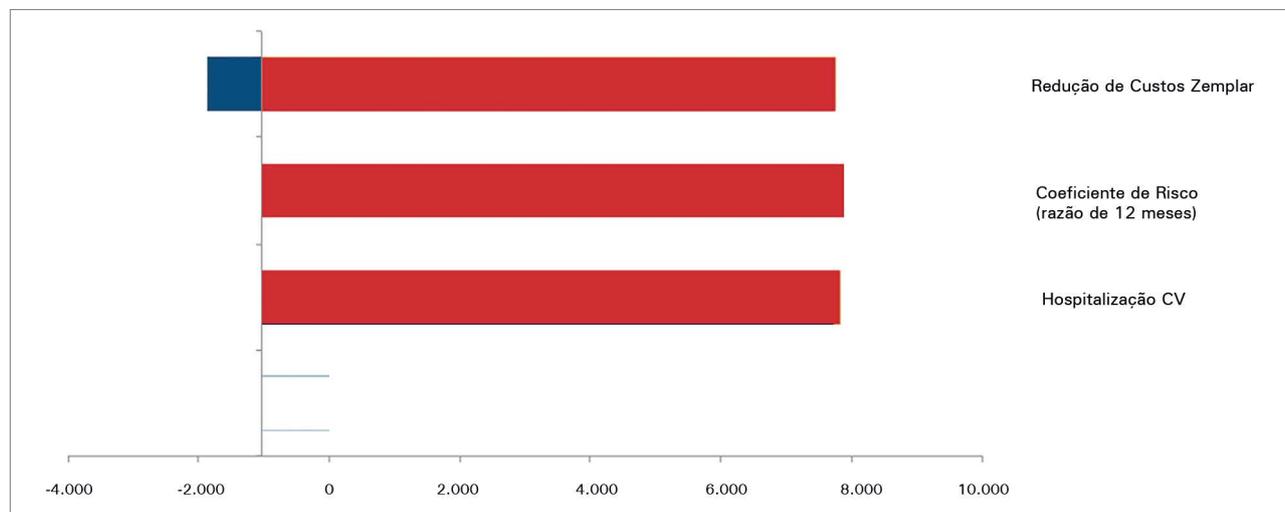
TABELA 2 CUSTOS DE DISTRIBUIÇÃO, POR ESTADO DE SAÚDE POR PACIENTE, EM HORIZONTE TEMPORAL DE TODA A VIDA

	Paricalcitol	Calcitriol	Incremental
DRC em diálise	R\$ 64.267,18	R\$ 56.914,75	R\$ 7.352,43
Hospitalização geral	R\$ 14.016,38	R\$ 13.835,05	R\$ 181,32
Pós-hospitalização	R\$ 50.936,06	R\$ 41.596,90	R\$ 9.339,15
Óbito	R\$ 1.844,97	R\$ 1.915,36	-R\$ 70,40
Total	R\$ 131.064,58	R\$ 114.262,07	R\$ 16.802,51

DRC: doença renal crônica.

TABELA 3 RELAÇÃO CUSTO-EFICÁCIA INCREMENTAL (RCEI) (PARICALCITOL VS. CALCITRIOL), DE ACORDO COM A CONFIGURAÇÃO DE DOSE UTILIZADA

Configuração	RCEI (R\$ por ano de vida ganho)
Dose 1:2 com a redução da dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 7.740,31
Dose 1:2 sem a redução da dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 7.740,31
Dose 1:3 com a redução da dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 8.358,74
Dose 1:3 sem redução da dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 17.683,21
Dose 1:4 com a redução da dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 17.683,21
Dose 1:4 sem a redução da dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 17.683,21
Dose proposta por Sharma <i>et al.</i> ¹⁸ (2013)	R\$ 8.358,74

Figura 2. Diagrama Furacão ilustrando análise de sensibilidade univariada dos efeitos de diferentes parâmetros sobre a relação custo-eficácia do paricalcitol *versus* o calcitriol.

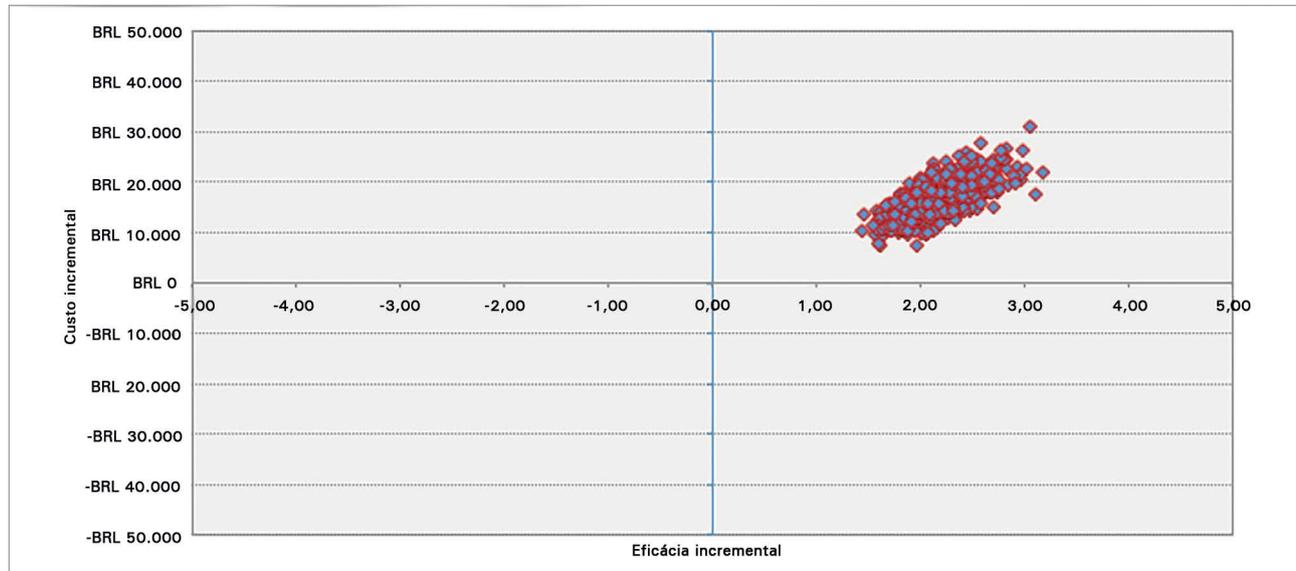
resultados no quadrante 1, o que significa que o paricalcitol, em comparação com o calcitriol, caracteriza-se como uma eficácia superior periódica e custo em todas as simulações, evidenciando a robustez do modelo (Fig. 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes com doença renal crônica e HPTS foram avaliados com o objetivo de realizar uma análise de custo-eficácia do paricalcitol *versus* o calcitriol, sob a perspectiva do SUS. Desta forma,

o modelo de decisão de Markov foi desenvolvido, onde os pacientes foram seguidos em um horizonte temporal de toda a vida.

A análise foi realizada com um ajuste de dose de 1:2, o que representa a dose diária definida (DDD) para paricalcitol, com estabelecido pela OMS.¹⁷ Os ajustes de dose de 1:3 e 1:4 foram utilizados em ensaios clínicos aleatórios.^{7,12} No estudo de Sprague *et al.*,¹² o tratamento com paricalcitol reduziu as concentrações de PTH de forma mais rápida e com menos episódios de hipercalcemia sustentada e aumento do produto Ca x P do que no tratamento com calcitriol. Ong *et al.*⁷

Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística dos efeitos de diferentes parâmetros sobre a relação custo-eficácia do paricalcitol *versus* o calcitriol.

encontraram eficácia semelhante entre as drogas. Uma vez que estes estudos não abrangem doses de manutenção e estão muito longe da prática clínica, o DDD foi utilizado para a análise do caso basal.

Além disso, uma redução de 31% foi aplicada na dose a partir do 6º mês e dali por diante, como discutido por Sharma et al.¹⁸ Neste estudo, o paricalcitol foi administrado por via oral ou por via intravenosa, três vezes por semana. Observou-se que a dose média de paricalcitol diminuiu durante o período do estudo. A dose média global para o período total do estudo foi de 6,0 mcg (DP = 2,8), enquanto a dose média do paricalcitol durante o período de avaliação (21-28 semanas) foi de 4,5 mcg (DP = 3,7). Apesar da redução da dose média, houve uma melhoria clínica para os pacientes em paricalcitol.

O uso de paricalcitol levou a um ganho clínico para os pacientes, com uma redução no risco de primeira hospitalização por causas cardiovasculares e outras causas, segundo Dobrez et al.¹⁴ Nesta análise, a utilização de paricalcitol implicou em um ganho incremental de 2,17 AV, quando em comparação com o calcitriol. Nos Estados Unidos, uma análise de custo-eficácia do paricalcitol *versus* o calcitriol, sob a perspectiva do pagador múltiplo terceirizado, concluiu que em um horizonte de tempo de 10 anos, o uso de paricalcitol leva a 0,47 de aumento em anos ganhos, e 0,43 QALY, com uma economia de US \$ 1.941,¹⁹

Além disso, Teng et al.¹⁵ relataram que a taxa de mortalidade foi 16% inferior (intervalo de confiança

de 95%, 10%-21%) entre os pacientes tratados com paricalcitol quando comparados aos pacientes tratados com calcitriol. Assim, os custos relacionados com a diálise e a aquisição de drogas são maiores em pacientes usando paricalcitol devido ao aumento do número de pacientes vivos neste braço de tratamento.

Segundo a OMS, o limiar de custo-eficácia recomendado é de até 3 vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país em que a análise foi realizada por qualidade de vida, ajustados para anos de vida ganhos.²⁰ No Brasil, com PIB per capita de R\$24.065, o limiar é considerado como R\$72.195,²¹ Nesta análise, a RCEI foi de R \$ 7.740,31 por AV ganhos.

Entre as limitações do modelo, as dosagens utilizadas para calcitriol e paricalcitol e o preço dos medicamentos devem ser realçados. O custo do paricalcitol teve um impacto importante sobre a RCEI por AV. Apesar das limitações, a análise de sensibilidade probabilística confirmou a robustez do modelo.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste estudo mostram que, na perspectiva do SUS, o tratamento de pacientes com HPTS em diálise com paricalcitol é custo-eficaz, em comparação com o calcitriol, com um RCEI de R\$ 7.740,31 por ano ganho de vida, de acordo com o limiar de custo-eficácia recomendado pela OMS. Da mesma forma, quando outras definições alternativas de dose são consideradas, o paricalcitol permaneceu eficaz em relação ao seu custo.

AGRADECIMENTOS

A AbbVie Inc. financiou esse estudo. A AbbVie foi responsável pela configuração do estudo, pesquisa, análise, coleta de dados, interpretação de dados, escrita, revisão e aprovação da publicação. Rodrigo Martins e Alex Itria foram responsáveis pela interpretação dos dados, redação e revisão.

DIVULGAÇÕES

A concepção, realização de estudo e apoio financeiro para o estudo foram fornecidos pela AbbVie. A AbbVie participou na interpretação dos dados, revisão e aprovação da publicação. Fabiana Gatti Menezes é funcionária da AbbVie e proprietária de ações da AbbVie.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira A. Diagnóstico clínico e laboratorial do hiperparatireoidismo secundário. *J Bras Nefrol* 2008;30:1-7.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2013. 39 p. [cited 2016 Jul 11]. Available from: http://formsus.datasus.gov.br/novoi-mgarq/21112/3391420_109700.pdf
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise - SBN 2012. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2012. 10 p. [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://arquivos.sbn.org.br/pdf/publico2012.pdf>
4. Sesso R, da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Heal Care* 2007;23:126-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462307051665>
5. Brasil. Banco Central do Brasil. Conversor de Moedas [Internet]. 2014. [cited 2014 Mar 14]. Available from: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria SAS/MS nº 845, de 31 de outubro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica: carbonato de cálcio, acetato de cálcio, hidróxido de alumínio, cloridrato de sevelamer. Brasília; 2002.
7. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, Manocha AB, Ghazali A, Omar M, et al.; Oral Paricalcitol in ESRD Study Group. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:194-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12029>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Paricalcitol para tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 40 p.
9. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87. PMID: 15698460 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00185.x>
10. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83. PMID: 10816185 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>
11. Ganesh S, Stack A, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
12. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Barlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90. PMID: 12631365 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 80 p.
14. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1174-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh123>
15. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus M, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56. PMID: 12890843 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022536>
16. Sesso R de CC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdmann EA. Censo brasileiro de diálise, 2009. *J Bras Nefrol* 2010;32:380-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000400007>
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. ATC/DDD [Internet]. 2013 [cited 2014 Mar 14]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H05BX02
18. Sharma A, Ketteler M, Marshall TS, Khan SS, Schumock GT. Comparative cost analysis of management of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D in hemodialysis patients. *J Med Econ* 2013;16:1129-36. PMID: 23834479 DOI: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.823092>
19. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Sterz R. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for secondary hyperparathyroidism: a US perspective. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1221-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902844097>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 104 p.
21. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil em síntese. Contas nacionais, PIB - per capita [Internet]. 2012. [cited 2014 Mar 14]. Available from: <http://brasilensintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>