

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LUIZ GUILHERME FERNANDES RAMOS

**PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DE
PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO:
COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CLÍNICO E CIRÚRGICO**

São Paulo, SP
2021

LUIZ GUILHERME FERNANDES RAMOS

**PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DE
PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO:
COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTO CLÍNICO E CIRÚRGICO**

Dissertação apresentada à
Universidade Nove de Julho para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dra. Rosilene
Motta Elias

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Rosa
Maria Affonso Moysés

São Paulo, SP

2021

Ramos, Luiz Guilherme Fernandes.

Perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com hiperparatireoidismo secundário: comparação entre tratamento clínico e cirúrgico. / Luiz Guilherme Fernandes Ramos. 2020.
43 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Rosilene Motta Elias.

1. Hiperparatireoidismo secundário. 2. PTH. 3. Cinacalcete. 4. Paratireoide.

I. Elias, Rosilene Motta. II. Título

CDU 616



São Paulo 15 de dezembro de 2020

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno: LUIZ GUILHERME FERNANDES RAMOS

Titulo da dissertação: **COMPARAÇÃO ENTRE O EFEITO DO TRATAMENTO CLÍNICO E CIRÚRGICO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO.**

Presidente: PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS

Rosilene Motta Elias

Membro: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI

Maria Aparecida Dalboni

Membro: PROFA. DRA. MELANI RIBEIRO CUSTÓDIO

Melani Ribeiro Custódio

Dedico este trabalho à minha esposa, Mary, minha filha Manuella, minha família e minhas orientadoras por terem me ajudado e me acompanhado nesta jornada. Dedico também as minhas avós Nair e Lurdes que zelaram por mim durante a jornada lá de cima.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Mary, que tanto me apoiou e me deu forças para continuar batalhando pelo meu sonho de conquistar esse título e que durante o trajeto me deu a honra de ser pai da nossa Manuella, que nos traz alegria e mais um motivo para vencer essa batalha.

À minha mãe, Regina, que sempre me incentivou a estudar desde pequeno e sonhar grande e não ter medo de enfrentar meus desafios.

Ao meu Pai, Flavio, que desde pequeno me ensinou que “uma caneta é mais leve que uma enxada”.

Aos meus irmãos, Marcus e Lavignia, que são meus companheiros e amigos da vida que tanto me incentivaram e não deixaram que eu desistisse.

As minhas orientadoras Dra. Rosa e Dra. Rosilene, que ajudaram com seus ensinamentos e orientações precisas.

Aos docentes do Programa de Pós Graduação da UNINOVE, que compartilharam os seus conhecimentos, nos provocando a todo tempo a termos uma reflexão crítica.

À equipe do Ambulatório de Doenças Ósseas da Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o apoio na utilização dos sistemas e ajuda nos prontuários eletrônicos.

À todos os meus amigos que estiveram torcendo e acreditando em mim desde o início.

À todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A Doença Mineral e Óssea (DMO) é uma complicação frequente da Doença Renal Crônica (DRC), denominada DMO-DRC. Dentre as doenças ósseas, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é frequente e a paratireoidectomia (PTX) pode ser indicada nos casos de intratabilidade clínica. Existem poucos dados brasileiros do percentual de resposta ao tratamento clínico (cinacalcete e análogos de vitamina D) e da necessidade cirúrgica.

Métodos: Avaliamos retrospectivamente adultos em acompanhamento no ambulatório de DMO-DRC entre 01-07-2017 e 30-06-2018, com pelo menos duas consultas no período. Informações demográficas, clínicas e laboratoriais (incluindo cálcio total e iônico, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio - PTH) foram coletadas a partir de prontuário eletrônico. Dois grupos foram avaliados, com DRC e transplantados renais (Tx). HPTS foi definido como PTH > 300 pg/ml no grupo DRC e como PTH >100 pg/ml ou Ca ionizado > 5,3 mg/dL no grupo Tx.

Resultados: Foram incluídos 268 pacientes com DRC (103 com HPTS) e 134 pacientes transplantados (77 com HPTS). Observamos redução na concentração de PTH com tratamento clínico ou cirúrgico nos dois grupos de pacientes. Porém, analisando pacientes com HPTS grave (PTH inicial >800 pg/ml no grupo DRC e PTH >200 pg/ml e/ou Ca Total >11 mg/dl no grupo Tx), observamos melhor resposta nos pacientes submetidos à PTX, representada por queda mais significativa de PTH no grupo DRC e de cálcio no grupo Tx.

Conclusão: O tratamento clínico com ou sem cinacalcete é eficaz no controle do HPTS. Porém, pacientes com forma grave devem ser encaminhados para realização de PTX.

Palavras-chave: Hiperparatireoidismo Secundário; paratormônio; Cinacalcete; Paratireoidectomia.

ABSTRACT

Introduction: Mineral and Bone Disease (BMD) is a frequent complication of Chronic Kidney Disease (CKD), called CKD-MBD. Among bone diseases, secondary hyperparathyroidism (SHPT) is common, and parathyroidectomy (PTX) can be indicated in cases of clinical intractability. There are few Brazilian data on the percentage of response to clinical treatment (cinacalcet and vitamin D analogs) and PTX.

Methods: We retrospectively evaluated adults in follow-up at the CKD-MBD clinic between 07-07-2017 and 06-30-2018, with at least two consultations in the period. Demographic, clinical, and laboratory information (including total and ionic calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and parathormone - PTH) were collected from electronic charts. Two groups were evaluated: CKD and kidney transplant (Tx). SHPT was defined as PTH > 300 pg/ml in the CKD group and as PTH > 100 pg/ml or ionized Calcium > 5.3 mg/dL in the Tx group.

Results: 268 patients with CKD (103 with SHPT) and 134 transplant patients (77 with SHPT) were included. We observed a reduction in the concentration of PTH with either clinical or surgical treatment in both groups. However, analyzing patients with severe SHPT (initial PTH > 800 pg/ml in the CKD group and PTH > 200 pg/ml and/or Total Calcium > 11 mg/dl in the Tx group), we observed a better response in patients who were submitted to PTX during follow-up, represented by a more significant drop in PTH in the CKD group and in serum calcium in the Tx group.

Conclusion: Clinical treatment with or without cinacalcet is effective in controlling SHPT. However, patients with severe forms should be referred for PTX.

Keywords: Secondary Hyperparathyroidism, parathormone; cinacalcet; parathyroidectomy.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Valores de referência para dados bioquímicos analisados no estudo.

Tabela 1. Características dos pacientes.

Tabela 2. Características dos pacientes incluídos no estudo conforme o grupo (DRC vs. Tx) e conforme a realização de paratireoidectomia (PTX).

Tabela 3. Características dos pacientes DRC e HPTS de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete

Tabela 4. Características dos pacientes DRC e HPTS com PTH > 800 pg/ml de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

Tabela 5. Características dos pacientes com transplante e HPTS de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

Tabela 6. Características dos pacientes do grupo transplante e HPTS grave de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de pacientes incluídos no estudo.

Figura 2. Percentual de pacientes com DRC que apresentou PTH abaixo de 300 pg/ml na segunda avaliação, de acordo com tratamento clínico com e sem cinacalcete ou realização de PTX.

Figura 3. Percentual de pacientes com DRC e HPTS grave (PTH > 800 pg/ml) que apresentou PTH abaixo de 300 pg/ml na segunda avaliação, de acordo com tratamento clínico com e sem cinacalcete ou realização de PTX.

Figura 4. Percentual de pacientes com Transplante renal que apresentou PTH dentro do alvo na segunda avaliação, de acordo com tratamento clínico com e sem cinacalcete ou realização de PTX.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	Cálcio
Cai	Cálcio iônico
CaSR	Receptor de cálcio
CaT	Cálcio total
DRC	Doença Renal Crônica
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes melitus
DMO	Doença mineral óssea
DMO-DRC	Doença mineral e óssea da doença renal crônica
FA	Fosfatase alcalina
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
PTX	Paratireoidectomia
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO	12
1.2 JUSTIFICATIVA	16
2 OBJETIVOS	17
3 METODOLOGIA	18
4 RESULTADOS	20
4.1 RESULTADOS GERAIS	20
4.2 EVOLUÇÃO DURANTE O SEGUIMENTO DO ESTUDO NO GRUPO DRC	23
4.2.1 Subanálise de pacientes com DRC e hiperparatireoidismo secundário (HPTS)	24
4.3 EVOLUÇÃO DURANTE O SEGUIMENTO DO ESTUDO NO GRUPO TRANSPLANTE	28
4.3.1 Subanálise de pacientes do grupo transplante e hiperparatireoidismo persistente	28
5 DISCUSSÃO	33
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
7. REFERÊNCIAS	37
8. ANEXOS	41
ANEXO 1. Aprovação de comissão de ética	41

1 INTRODUÇÃO

Os rins são responsáveis pela eliminação de toxinas do sangue por um sistema de filtração, produção e regulação de vários hormônios, regulação da pressão sanguínea e controle do balanço ácido básico e hidroeletrolítico. São, portanto, órgãos essenciais à manutenção da homeostase do corpo humano. Eles desempenham função vital e filtram, por minuto, cerca de 20% do volume sanguíneo bombeado pelo coração (BASTOS et al, 2004; SOARES, 2008).

A função renal é avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG) e sua diminuição é observada na Doença Renal Crônica (DRC), quando há perda das funções reguladora, excretora e endócrina dos rins. Quando a TFG atinge valores inferiores a 15 ml/min/1,73m², estabelece-se a falência funcional renal, comprometendo os demais órgãos (SOARES, 2008). A DRC é dividida em cinco estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do paciente, sendo que, quando a TFG cair para <15 ml/min/1,73m² geralmente é necessário submeter o paciente à diálise ou transplante renal. O reconhecimento e o manejo precoces de pacientes com DRC podem reduzir o aumento no número de pacientes com necessidade dialítica (ROMÃO, 2004; LEVEY et al, 2007; SESSO; GORDAN, 2007).

A *National Kidney Foundation* (NKF) define a DRC como uma lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, manifestada por alterações patológicas que resultam na presença de biomarcadores de lesão renal em análises de soro ou urina (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Na DRC ocorre uma perda progressiva e irreversível da função renal. Esta situação leva ao desenvolvimento, em estágios avançados da doença, da chamada síndrome urêmica, com manifestações que se assemelham a uma intoxicação sistêmica causada por uma ou várias substâncias dialisáveis (RIELLA, 2003).

Atualmente, a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial e, portanto, devem ser aplicadas políticas de saúde no Brasil e no mundo para minimizar esta situação (LEVEY et al, 2007). Além de apresentar alta morbidade e mortalidade, sua incidência vem aumentando

progressivamente segundo o Censo de 2011 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), chegando a ser classificada como uma doença epidêmica de alto custo (SESSO; GORDAN, 2007). Em 2018, o número total estimado de pacientes em diálise no país foi de 133.464, o número estimado de novos pacientes em diálise em 2018 foi de 42.546, um aumento de 54,1% em relação a 2009 (SBN, 2019).

As doenças renais estão associadas com alta taxa de mortalidade, sendo usualmente silenciosas no início. O diagnóstico precoce evita que ocorra falência renal, além de reduzir as chances de complicações (VASSALOTI et al, 2007; MOREIRA et al, 2008).

Levando-se em conta os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da DRC, o aumento da prevalência de diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) contribuem significativamente para o aumento do número de pacientes com DRC (SOARES, 2008).

Na DRC podem aparecer alterações como hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipervolemia, além de complicações associadas como anemia, aterosclerose acelerada, calcificação vascular, resistência à insulina, aumento do catabolismo muscular, perda de apetite, aumento da permeabilidade da membrana peritoneal e doença mineral óssea (DMO). A DMO está associada à mortalidade por doença cardiovascular (DCV) e doenças infecciosas neste grupo de pacientes (RIELLA, 2003; PORTO, 2008/2009). Esta tese vai abordar uma apresentação importante da DMO, o hiperparatireoidismo secundário.

1.1 Hiperparatireoidismo secundário

Dentre as doenças minerais e ósseas associadas à DRC (DMO-DRC), o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação frequente, principalmente entre aqueles em diálise e caracteriza-se por hiperplasia das glândulas paratireoides, elevados níveis séricos de paratormônio (PTH) e uma doença óssea de alto remanejamento (SAMPAIO; LUGON; BARRETO, 2008); desenvolve-se precocemente no curso da DRC, devido a distúrbios do metabolismo de cálcio, fósforo e vitamina D. O HPTS é considerado uma das mais importantes causas de mortalidade em pacientes com DRC por causar fraturas, deformidades ósseas e decréscimo do tempo de vida desses pacientes

(GOMES et al, 2007). O PTH é secretado pelas glândulas paratireoides, que apresentam como principal função a regulação da concentração do cálcio iônico nos líquidos extracelulares; o PTH age elevando a concentração sanguínea do íon cálcio, ativando os osteoclastos nos ossos, liberando cálcio desses para a corrente sanguínea, estimulando as células tubulares renais a reabsorverem cálcio e eliminar fósforo e, indiretamente através do calcitriol, intensificando a absorção de cálcio pelo intestino (GUYTON; JOHN, 2006). Um estudo desenvolvido na cidade de Salvador, com o objetivo de descrever características gerais de 747 pacientes em hemodiálise, identificou 40,9% de indivíduos com concentração do PTH acima de 300 pg/ml (MARTINS et al, 2009).

A fisiopatologia do HPTS da DRC é complexa e vários fatores estão envolvidos nesse mecanismo, sendo eles: a retenção de fósforo e hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de calcitriol e do fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF-23), diminuição dos níveis de 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol) e resistência óssea a ação do PTH (CUNNINGHAM; LOCATELLI; RODRIGUEZ, 2011, CUSTÓDIO, 2013; OLIVEIRA, 2011). Com base no censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de 2013, estima-se que, dos 100.000 pacientes em diálise no Brasil, 13% apresentam HPTS moderado, 9% grave e 4% muito grave (CUNNINGHAM et al., 2011; CUSTÓDIO et al., 2013). Em 2018, observou-se redução do uso de calcitriol e aumento do uso de cinacalcete, paricalcitol e sevelamer, em associa. Houve aumento tanto do número de pacientes com PTH <100 pg/ml quanto PTH > 600pg/ml. (NEVES et al.2020).

A retenção de fósforo é uma das principais consequências da perda da função renal e um dos fatores implicados no desenvolvimento das anormalidades das DMO-DRC, além de ser um fator de risco independente para mortalidade na DRC. A hiperfosfatemia inicia-se nas fases precoces da DRC e é compensada por aumento da secreção do FGF-23 e do PTH, que são responsáveis por promover fosfatúria pelos néfrons remanescentes, aumentando a excreção renal de fósforo e fazendo com que as suas concentrações plasmáticas, nos estágios iniciais da DRC, geralmente estejam dentro dos limites da normalidade. Contudo, quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de aproximadamente 25ml/minuto, o mecanismo compensatório não é mais suficiente para manter os níveis de fósforo dentro da

normalidade, observando-se assim, o surgimento da hiperfosfatemia (CUSTÓDIO et al., 2013).

O HPTS provoca alterações e impactos clínicos significativos, como maior risco de fraturas, deformidades ósseas, necessidade de internação e eventos cardiovasculares, que contribuem para a alta taxa de mortalidade na DRC. Sua progressão é passível de controle mediante diagnóstico precoce e instituição de terapêutica efetiva. Fraturas, prurido, deformidades ósseas, tumor marrom, calcificações de partes moles e ruptura de tendões estão presentes especialmente nos pacientes com doença de longa duração. Pacientes em diálise portadores de HPTS apresentam uma incidência de fraturas 4,4 vezes maior que a população em geral. Além disso, pacientes com DRC e fratura de quadril apresentam maior mortalidade do que aqueles com DRC sem fratura (CUSTÓDIO et al, 2013).

Outra complicação importante do HPTS é a DCV, que se manifesta pela presença de calcificações extra esqueléticas, incluindo vasos, valvas cardíacas e miocárdio, que contribui para a alta taxa de mortalidade na DRC (ROQUE, 2014). Calcifilaxia é um acometimento raro, entretanto, de extrema gravidade (MARTINS et al, 2009).

O diagnóstico laboratorial do HPTS é realizado através da dosagem do PTH intacto. Em pacientes com DRC em diálise, valores do PTH intacto acima de 300 pg/ml são considerados pela maioria das diretrizes nacionais e internacionais de prática clínica para o diagnóstico de HPTS (K/DOQI, 2003). As dosagens de Ca, P, fosfatase alcalina (FA) e vitamina D também são de extrema importância para o diagnóstico do HPTS, assim como para seu seguimento (CUSTÓDIO, 2013).

O tratamento de HPTS está centrado no controle dos níveis de Ca, P e PTH. Segundo as Diretrizes Terapêuticas da SBN, o tratamento não farmacológico inclui dieta restrita em P e adequação da diálise, enquanto o tratamento farmacológico inclui o uso de quelantes de P (sais de Ca e/ou cloridrato de sevelamer), de calcitriol e seus análogos, como o paricalcitol, e de calcimiméticos, como o cinacalcete (OLIVEIRA et al., 2011; CUSTÓDIO et al., 2013).

Os pacientes que não respondem ao tratamento clínico ou apresentam formas mais graves do HPTS têm indicação de tratamento cirúrgico,

que consiste na paratireoidectomia (PTX) (CUSTÓDIO et al., 2013). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para as DMO-DRC, as indicações de PTX são: pacientes com nível sérico de PTH persistentemente acima de 800 pg/mL, associado a uma ou mais condições clínicas como hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias, calcificações extra ósseas ou arteriopatias urêmicas calcificantes (calcifilaxia) e doença óssea grave (SAMPAIO; MOYSÉS, 2011).

Dados da literatura estimam que 5,5% a 30% dos pacientes necessitam do tratamento cirúrgico (OLIVEIRA et al., 2011; BASHIR et al., 2015). No Brasil, essa prevalência ainda é desconhecida. Um estudo brasileiro que avaliou 660 centros de diálise revelou que a prevalência de pacientes com PTH superior a 1.000 pg/mL era de 10,7%, valor esse subestimado se considerado o ponto de corte de 800 pg/mL, sugerido pelas diretrizes brasileiras (OLIVEIRA et al., 2011).

É importante destacar que a chegada de novas tecnologias como quelantes de P livres de Ca e alumínio, novos análogos do calcitriol e do cinacalcete mudou o tratamento do HPTS na última década. Especificamente em relação ao cinacalcete, esse é o único agente que atua no receptor de Ca (CaSR) das células paratireoides, reduzindo a liberação do PTH, sem os indesejáveis efeitos colaterais, como hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, frequentes com o uso de calcitriol e seus análogos (CUSTÓDIO et al., 2013). O uso desses agentes aumentou substancialmente as chances de sucesso do tratamento clínico, reduzindo a necessidade da PTX (MESSA et al., 2013). A sua indicação formal é para os pacientes portadores de DRC estágio 5 em diálise.

O tratamento do HPTS é um desafio para o nefrologista. O advento dos calcimiméticos propiciou terapêutica medicamentosa diferente da usual, baseada em quelantes de fósforo e vitamina D ativa (KOMABA; FUKAGAWA, 2016).

Recentemente, o cinacalcete obteve um parecer favorável à incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com HPTS, com nível de PTH entre 800 e 1.500 pg/mL, após avaliação das evidências científicas disponíveis, assim como econômica e de impacto orçamentário (BRASIL, 2015).

1.2 Justificativa

No entanto, para o cenário brasileiro, ainda não existem dados precisos que estimem a população elegível para o uso do cinacalcete, bem como o custo da doença. Este estudo procura avaliar o perfil laboratorial dos pacientes portadores de HPTS encaminhados para um serviço terciário de tratamento de HPTS.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com HPTS atendidos em um ano no ambulatório de doença óssea de um hospital acadêmico terciário, comparando tratamento clínico e cirúrgico.

3 METODOLOGIA

Este foi um estudo retrospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, na cidade de São Paulo, ao qual foram referenciados pacientes com quadro de HPTS. O ambulatório de doença óssea do HCFMUSP atende pacientes referenciados de outros centros de diálise no estado de São Paulo e mesmo de outros estados. A maior parte dos pacientes atendidos estava em programa regular de diálise ou era composta de transplantados renais.

Foram incluídos todos os pacientes com mais de 18 anos e estáveis clinicamente aos cuidados do ambulatório, no período de 01-07-2017 a 30-06-2018, que tiveram pelo menos duas consultas durante este período.

As informações demográficas, clínicas e laboratoriais foram coletadas a partir de prontuário eletrônico (idade, sexo, raça, escolaridade, transplante renal, paratireoidectomia e presença de fratura), assim como as variáveis do metabolismo mineral (Ca total, Ca iônico, P, FA e PTH).

O histórico de fraturas se limitou aos dados retirados a partir de evolução médica do prontuário eletrônico de cada paciente, não tendo sido feita investigação ativa.

Pacientes submetidos à hemodiálise tiveram suas doses e prescrições definidas a partir da individualização de tratamento sendo de responsabilidade de cada centro de diálise.

Para a realização dos exames de Ca total, Ca iônico, P, FA os pacientes estavam em jejum, conforme determinação do laboratório central do Hospital das Clínicas. O Ca iônico foi analisado através do método de Eletrodo Íon Seletivo, enquanto o P, a FA e o Ca total foram analisados através de método colorimétrico. PTH e a vitamina D foram realizados pelo método de eletroquimioluminescência. Hipovitaminose D foi definida como nível sérico abaixo de 30 ng/ml. HPTS foi definido como PTH > 300 pg/ml no grupo com DRC e como PTH >100pg/ml ou Ca ionizado > 5,3 mg/dL no grupo de pacientes com transplante renal.

Para a avaliação dos resultados foram utilizados os valores de referência conforme quadro abaixo:

Quadro 1. Valores de referência para dados bioquímicos analisados no estudo.

Exame	Valor de Referência
Cálcio Total, mg/dL	8,4 - 10,2 mg/dL
Cálcio Iônico, mg/dL	4,49 a 5,29 mg/dL
Fósforo, mg/dL	2,7-4,5 mg/dL
Fosfatase Alcalina, U/L	35 a 104 U/L (mulheres) e 40 a 129 (homens)
PTH, pg/mL	15 a 65 pg/mL
Vitamina D, ng/mL	30 – 100 ng/mL

Análise estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e percentis (25, 75) de acordo com a distribuição paramétrica ou não, testada por D' Agostino Omnibus test.

Dados categóricos foram apresentados como N e valor percentual e comparação entre grupos feita usando Qui-quadrado ou Fisher, de forma apropriada. A comparação entre dois grupos diferentes foi feita por teste T de Student ou Mann-Whitney quando independentes, ou por teste t pareado ou Wilcoxon quando pareados (basal vs. seguimento e pré vs. pós PTX). A análise da comparação de médias de todos os grupos foi feita com ANOVA ou Kruskal-Wallis e pós teste de Tukey ou Dunn's, respectivamente, de forma apropriada. Para fins de validação estatística, adotamos um valor de $p < 0,05$ como diferença significativa.

A tabulação dos dados e o tratamento estatístico foram realizados no software IBM SPSS® 21.0 *Statistics* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Gráficos foram criados com o *GraphPad Prism 8* (*GraphPad Prism® software* (GraphPad Software, Inc., CA, USA)).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados Gerais

O fluxograma abaixo (Figura 1) ilustra o número de pacientes incluídos no estudo, sendo que 268 eram portadores de DRC em diálise e 134 eram receptores de transplante renal. As características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1.

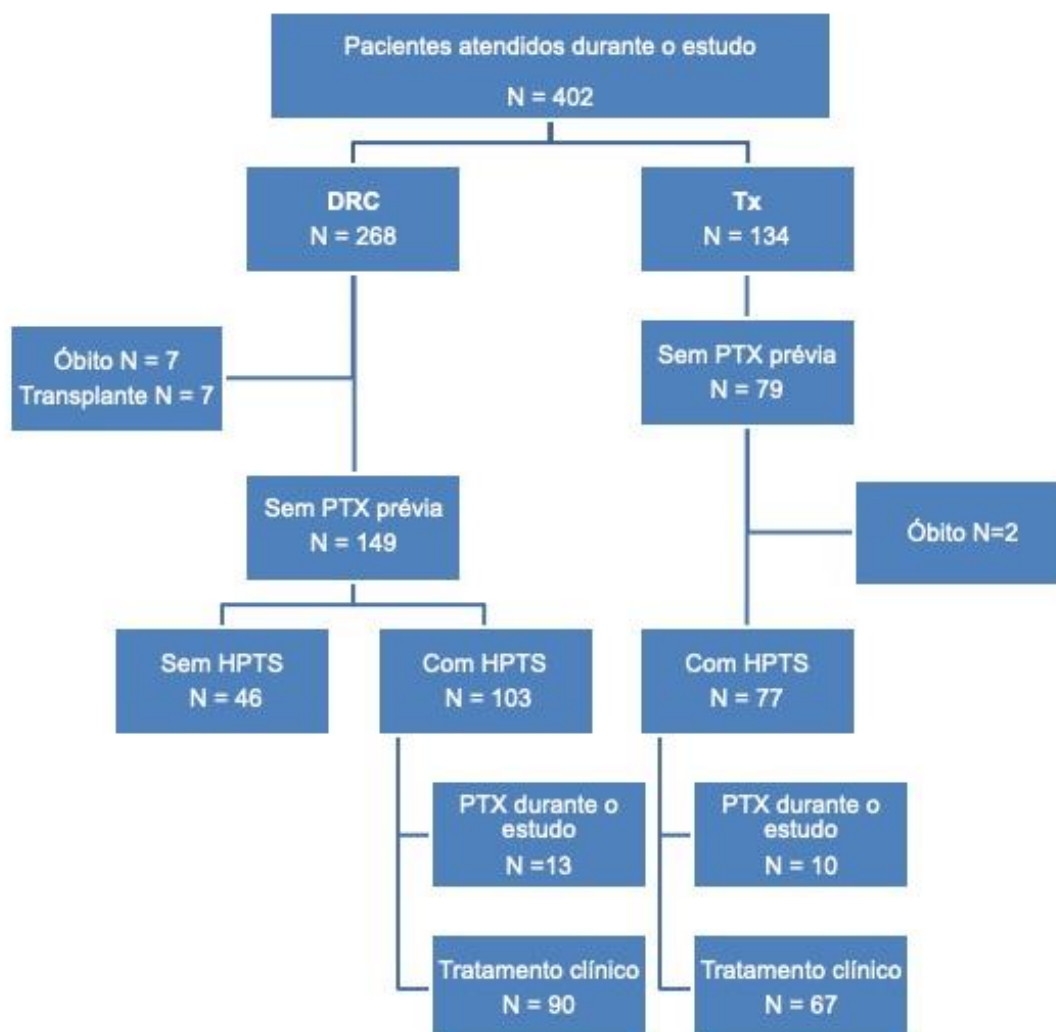


Figura 1. Fluxograma de pacientes incluídos no estudo

DRC, doença renal crônica; TX, transplante renal; PTX paratireoidectomia; HPTS hiperparatireoidismo secundário.

Tabela 1. Características dos pacientes.

Variável	N= 402
Idade, anos	51 ± 13
Sexo Masculino, %	188 (46,8)
Branco, %	250 (62,2)
Escolaridade*	
Analfabeto, %	11 (4,6)
Fundamental, %	111 (46,6)
Médio, %	97 (40,8)
Superior, %	19 (8,0)
Fratura, %	58 (14,4)
Cálcio Total, mg/dl	9,3 ± 1,2
Cálcio Iônico, mg/dL	4,89 ± 0,62
Fósforo, mg/dL	4,2 ± 1,5
Fosfatase Alcalina, U/L	102 (74, 174)
PTH, pg/mL	175 (71, 647)
Vitamina D, ng/mL	29,4 ± 11,2

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75) a não ser quando indicado em %. * Dados disponíveis para 238 indivíduos

Do grupo analisado, observamos que a maioria dos pacientes consultados era branca, com ensino médio completo, na faixa dos 50 anos. Hipercalcemia foi observada em 71 pacientes (17,7%), enquanto hipocalcemia foi vista em 65 (16,2%). Hiperfosfatemia foi vista em 154 pacientes (38,3%), enquanto hipofosfatemia foi verificada em 53 (13,2%). Hipovitaminose D foi vista em 229 (57,5%). Fosfatase alcalina estava aumentada em 159 pacientes (39,9%). A

tabela 2 ilustra as características dos pacientes incluídos no estudo, divididos em grupos DRC e TX, com e sem realização prévia de paratireoidectomia (PTX).

Tabela 2. Características dos pacientes incluídos no estudo conforme o grupo (DRC vs. Tx) e conforme a realização de paratireoidectomia (PTX).

Variável	DRC		Transplante	
	Sem PTX N=149	Com PTX N=105	Sem PTX N= 77	Com PTX N= 57
Idade, anos	51 ± 15	49 ± 12	51 ± 12	51 ± 11
Homens, n (%)	73 (48,9)	55 (52,4)	33 (42,9)	24 (42,1)
Branco, n (%)	108 (69,2)	53 (50,5)*	53 (68,8)	30 (52,6)
Escolaridade**				
- Analfabeto, n (%)	3 (2,0)	2 (3,3)	3 (5,5)	3 (7,1)
- Fundamental, n (%)	33 (42,3)	29 (48,3)	38 (50,9)	19 (45,2)
- Médio, n (%)	31 (22,1)	26 (43,3)	21 (38,2)	18 (42,9)
- Superior, n (%)	11 (7,4)	3 (5,0)	3 (5,5)	2 (4,8)
Fratura, n (%)	29 (19,5)	14 (13,3)	6 (7,8)	9 (15,8)
Ca Total, mg/dl	9,4 ± 0,9 [#]	8,8 ± 1,0*	10,1 ± 1,4	8,6 ± 1,0*
Ca Iônico, mg/dL	4,85 ± 0,49 [#]	4,59 ± 0,54*	5,49 ± 0,61	4,58 ± 0,54*
Fósforo, mg/dL	4,6 ± 1,5 [#]	4,7 ± 1,3 [#]	3,2 ± 1,3	3,6 ± 0,9
FA, U/L	130 (93,303) [#]	93 (68,134)* [#]	88 (72,177)	72 (56,95)*
PTH, pg/mL	512 (184,1274) [#]	109 (42,214)* [#]	172 (108,442)	64 (33, 117)*
Vitamina D, ng/mL	29,0 ± 11,2	30,6 ± 11,6	27,4 ± 11,0	30,4 ± 10,8
Cinacalcete, n (%)	78 (52,3)	10 (9,6)*	36 (46,8)	1 (1,8)*

Ca, cálcio; FA, fosfatase alcalina; PTH, hormônio paratireoidiano. Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75) a não ser quando indicado em %. * p < 0,05 vs. sem paratireoidectomia no mesmo grupo. # p < 0,05 vs. grupo homônimo com transplante renal.** Dados disponíveis para 238 indivíduos.

A prevalência de indivíduos não brancos foi maior no grupo DRC-PTX do que no grupo DRC-não PTX. No grupo DRC, pacientes submetidos previamente à PTX apresentavam níveis mais baixos de cálcio total, cálcio ionizado, fosfatase alcalina e PTH. No grupo transplante, pacientes submetidos previamente à PTX apresentavam níveis mais baixos de cálcio total, cálcio ionizado, fosfatase alcalina e PTH. Comparando o grupo DRC com o grupo Transplante, pacientes não submetidos à PTX prévia apresentavam menores níveis de cálcio total e cálcio ionizado e maiores níveis de fósforo, fosfatase alcalina e PTH.

Com relação as medicações, observamos menor percentual de uso de cinacalcete entre pacientes submetidos a PTX em ambos os grupos.

4.2 Evolução durante o seguimento do estudo no grupo DRC

Durante o período do estudo, 9 pacientes faleceram e 7 foram submetidos a transplante renal. Estes pacientes foram excluídos dos resultados que serão apresentados a seguir. No subgrupo sem PTX prévia, 13 pacientes realizaram PTX posteriormente.

4.2.1 Subanálise de pacientes com DRC e hiperparatireoidismo secundário (HPTS).

Do grupo de pacientes com DRC, 103 tinham HPTS (PTH >300pg/ml) e os demais eram seguidos por outras doenças ósseas ou já tinham realizado PTX prévia e tinham níveis adequados de PTH. Desta forma, analisamos a seguir somente pacientes com HPTS, comparando características daqueles submetidos à PTX durante o período de seguimento (N=13) com aqueles em tratamento clínico (N=90), com ou sem cinacalcete.

Conforme ilustrado na Tabela 3, observamos que, no basal, os níveis de PTH e de FA eram diferentes entre os grupos, sendo mais elevados no grupo PTX. Além disto, os níveis de fósforo sérico eram mais elevados no grupo cinacalcete do que no grupo não PTX sem cinacalcete. Prospectivamente, pacientes que não fizeram uso de cinacalcete tiveram mudança significativa de Ca total e iônico, PTH e fosfatase alcalina. Pacientes em uso de cinacalcete, porém, apresentaram redução na concentração de fósforo e PTH. Pacientes submetidos à PTX durante o seguimento tiveram redução de Ca total, PTH e fosfatase alcalina. Todos os grupos apresentaram aumento da vitamina D. A comparação da evolução entre os grupos mostrou que os valores finais de PTH do grupo cinacalcete foram maiores do que dos outros grupos. A análise do PTH final mostrou que 62% dos pacientes do grupo tratado clinicamente sem cinacalcete, 26% dos tratados com cinacalcete e 85% dos submetidos à PTX apresentavam PTH abaixo de 300 pg/ml na segunda avaliação ($p < 0,0001$), como ilustrado na Figura 2.

Além disto, quando comparamos o delta dos marcadores (valor final - valor inicial), observamos que a queda de PTH e fosfatase alcalina foi mais pronunciada nos pacientes submetidos à PTX. Também observamos que o grupo em uso de cinacalcete teve queda de P, o que foi diferente do grupo sem uso do calcimimético.

Tabela 3. Características dos pacientes DRC e HPTS de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

Variável	S/ cinacalcete N=28 Basal	S/ cinacalcete N=28 Seguimento	Delta	C/ cinacalcete N=62 Basal	C/ cinacalcete N=62 Seguimento	Delta	Com PTX N=13 Antes	Com PTX N=13 Depois	Delta
Idade, anos	51 ± 13			51 ± 16			45 ± 13		
Ca total, mg/dl	9,6 ± 1,0	9,1 ± 1,2*#	-0,2 (0,2/-0,4)	9,2 ± 0,9	9,0 ± 0,9	-0,3 (0,5/-0,7)	9,5 ± 1,3	8,5 ± 1,3*	-1,0 (0,1/-1,7)
Ca iônico, mg/dL	4,90 ± 0,56	4,72 ± 0,58*	-0,10 (2,77/-2,47)	4,78 ± 0,48	4,64 ± 0,66	0 (0,25/-0,5)	4,83 ± 0,62	4,43 ± 0,65	-0,37 (0,29/-1,07)
Fósforo, mg/dL	4,4 ± 1,6 ^a	4,9 ± 1,6	0 (1,0/-0,5) ^a	5,3 ± 1,6	4,7 ± 1,3*	-0,6 (0,8/-1,4)	4,0 ± 1,8	4,5 ± 1,9	-0,9 (1,5/-0,9)
FA, U/L	272(112/526) #	123(98/285) ^a	0 (24/-19) [#]	166(107/387) ^b	144(97/387)*	-1 (31/-32) #	532(360/628)	161(84/ 282)*	-413 (-109/-448)
PTH, pg/mL	1096(579/1989)#	386(192/804)*	1 (97/-81) #	1013(627/1631)#	663(338/1246) ^{ab}	-149 (106/-426) #	1587(573/2250)	43(28/142)*	-1456 (-506/-2107)
Vitamina D, ng/mL	26,2 ± 8,4	30,4 ± 12,1*	0 (7,8/-3,8)	28,1 ± 10,8	30,4 ± 10,8 ^{ab}	2,7 (9,3/-3,6)	30,6 ± 12,6	40,3 ± 12,9*	7,2 (20,8/0)

Ca, cálcio; FA, fosfatase alcalina; PTH, hormônio paratireoidiano. Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75).

* p < 0,05 vs. Basal; # p < 0,05 vs. grupo PTX ; a p < 0,05 vs. uso de cinacalcete; b p < 0,05 vs. todos.

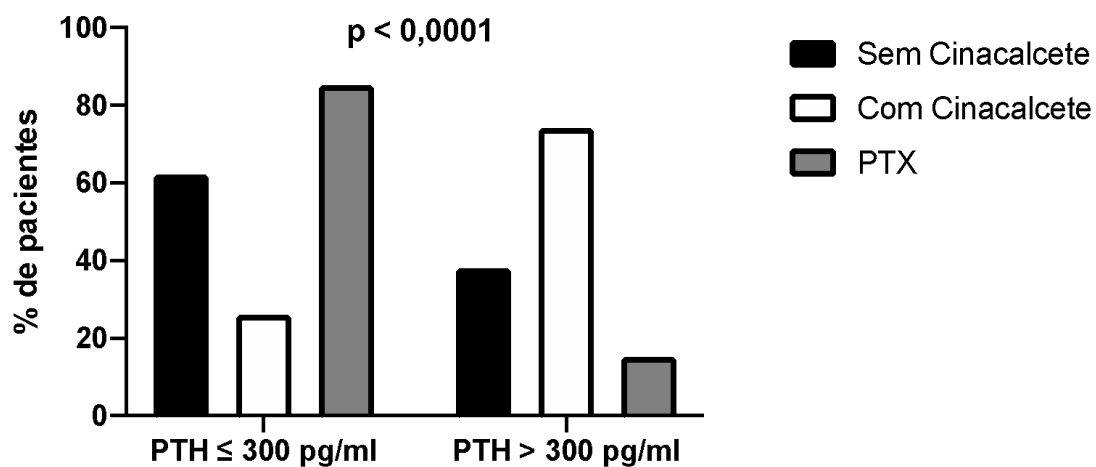


Figura 2. Percentual de pacientes com DRC que apresentou PTH abaixo de 300 pg/ml na segunda avaliação, de acordo com tratamento clínico com e sem cinacalcete ou realização de PTX.

Como os níveis basais de PTH eram diferentes entre os grupos, resolvemos fazer a análise comparativa apenas observando os pacientes que teriam formas mais graves de HPTS, ou seja, com níveis de PTH acima de 800 pg/ml. A Tabela 4 mostra esses dados. Embora os níveis basais de PTH não fossem diferentes entre os grupos, pacientes em tratamento clínico com cinacalcete apresentavam níveis mais elevados de fósforo do que aqueles submetidos posteriormente à cirurgia. No seguimento, observamos queda mais significativa de cálcio total e fósforo no grupo PTX do que no grupo cinacalcete. Além disto, o delta de fosfatase alcalina e PTH foi mais expressivo no grupo PTX do que nos dois grupos tratados clinicamente.

A análise do PTH final mostrou que 31% dos pacientes do grupo tratado clinicamente sem cinacalcete, 14% dos tratados com cinacalcete e 80% dos submetidos à PTX apresentavam PTH abaixo de 300 pg/ml na segunda avaliação ($p < 0,0001$), conforme ilustrado na Figura 3.

Tabela 4. Características dos pacientes DRC e HPTS com PTH > 800 pg/ml de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

Variável	Sem Cinacalcete N=12 Basal	Sem Cinacalcete N=12 Seguimento	Delta	Com Cinacalcete N=35 Basal	Com Cinacalcete N=35 Seguimento	Delta	Com PTX N=10 Antes	Com PTX N=10 Depois	Delta
Idade, anos	51 ± 13			51 ± 16			45 ± 13		
CaT, mg/dl	9,6 ± 0,6	9,3 ± 1,2	-0,1 (0/-0,9)	9,1 ± 1,0	9,0 ± 0,8	-0,2 (0,5/-0,7)#	9,7 ± 1,5	8,5 ± 1,4*	-1,1 (-0,1/-2,2)
Cai, mg/dl	4,85 ± 0,40	4,80 ± 0,64	-0,23 (0,35/-0,32)	4,85 ± 0,40	4,80 ± 0,64	-0,01 (0,34/-0,41)	4,88 ± 0,69	4,36 ± 0,65	-0,42 (0,13/-1,17)
P, mg/dL	5,4 ± 1,3 [#]	4,9 ± 1,1	-0,2 (0,9/-1,3)	5,9 ± 1,4	5,0 ± 1,4 ^{*#}	-0,8 (-1,0/-2,2)	4,2 ± 1,9	4,8 ± 2,2	-0,8 (2,0/-1,8)
FA, U/L	177 (114/523)	109 (99/401)	-17 (26/-83)	266 (105/415)	217 (99/441)	-1,0 (63/-45) [#]	535 (507/808)	205(84/301)*	-535 (-507/-808) ^b
PTH, pg/mL	1663 (1078/2140)	426 (244/1556)*	-439 (90/-1777)	1430 (1054/2116)	1151 (577/1629) ^{*#}	-444 (-133/-773) [#]	1754 (1368/2644)	41(29/136)*	-1597 (-1120/-2579) ^b
Vit. D, ng/mL	28,3 ± 8,8	29,9 ± 10,8 [#]	1,3 (11,3/-4,0)	28,3 ± 8,8	30,0 ± 10,8*	2,5 (10,9/-4,3)	29,6 ± 12,6	38,1 ± 13,7	2,1 (20,3/-0,2)

CaT, cálcio total; Cai, cálcio ionizado; P, fósforo; FA, fosfatase alcalina; PTH, hormônio paratireoideano; Vit.D, 25(OH) vitamina D;

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75). * p < 0,05 vs. basal. # p<0,05 vs. grupo PTX a p<0,05 vs. uso de cinacalcete b p< 0,05 vs. todos

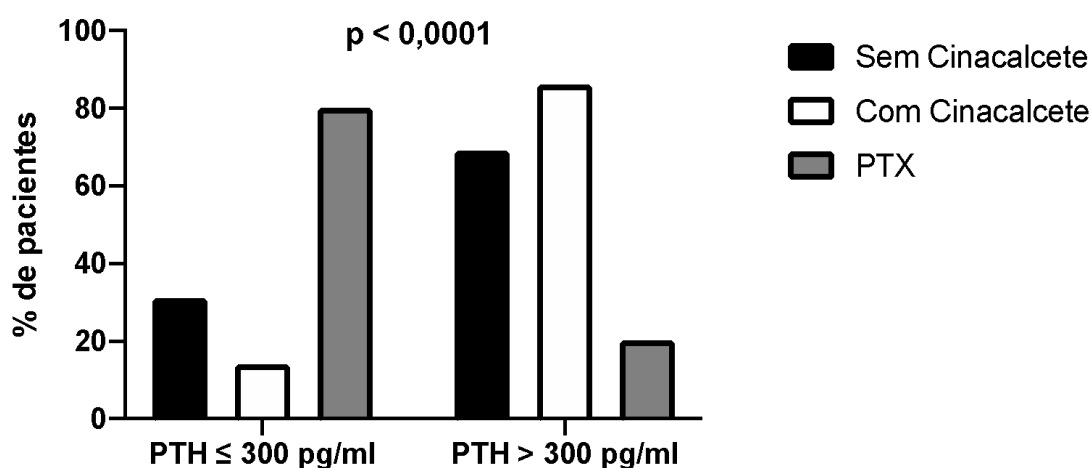


Figura 3. Percentual de pacientes com DRC e HPTS grave (PTH > 800 pg/ml) que apresentou PTH abaixo de 300 pg/ml na segunda avaliação, de acordo com tratamento clínico com e sem cinacalcete ou realização de PTX.

4.3 Evolução durante o seguimento do estudo no grupo Transplante

Durante o período do estudo, 2 pacientes faleceram. Estes pacientes foram excluídos dos resultados que serão apresentados a seguir. No subgrupo sem PTX prévia, 10 pacientes realizaram a cirurgia durante o período do estudo.

4.3.1 Subanálise de pacientes do grupo transplante e hiperparatireoidismo persistente (HPTS).

Do grupo de pacientes do grupo transplante, 77 tinham HPTS (PTH >100 pg/ml ou Ca ionizado > 5,3 mg/dL) e os demais eram seguidos por outras doenças ósseas ou já tinham realizado PTX prévia e tinham níveis adequados de PTH. Desta forma, analisamos a seguir somente pacientes com HPTS, comparando características daqueles submetidos à PTX durante o período de seguimento (n=10) com aqueles em tratamento clínico, com (n = 36) ou sem cinacalcete (n = 31).

Conforme ilustrado na Tabela 5, observamos que, no basal, os níveis de Ca iônico do grupo tratado clinicamente sem cinacalcete eram menores do que os dos outros grupos. Eles também tinham níveis de fósforo maiores do que os pacientes que foram submetidos prospectivamente à PTX. Os pacientes

submetidos à PTX apresentaram Ca total final mais baixo do que aqueles tratados com cinacalcete. O Ca iônico final dos pacientes tratados com cinacalcete era maior do que nos outros dois grupos. Observamos também que a queda de Ca total e iônico foi maior no grupo PTX. Não encontramos diferenças nos deltas de PTH, fosfatase alcalina e vitamina D.

Tabela 5. Características dos pacientes com transplante e HPTS de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

Variável	S/ cinacalcete N=31 Basal	S/ cinacalcete N=31 Seguimento	Delta	C/ cinacalcete N=36 Basal	C/ cinacalcete N=36 Seguimento	Delta	Com PTX N=10 Antes	Com PTX N=10 Depois	Delta
Idade, anos	49 ± 12			48 ± 14			52 ± 7		
CaT, mg/dl	9,7 ± 1,0	9,4 ± 0,9*	-0,2 (-0,7/0,1)	10,2 ± 1,7	9,8 ± 0,9#	-0,5 (-1,3/0)	10,8 ± 1,1	9,0 ± 0,9*	-1,7 (-2,1/-1,0) ^b
Cai, mg/dL	5,21 ± 0,62 ^b	4,97 ± 0,50*	-0,05 (-0,38/0,03)	5,60 ± 0,50	5,42 ± 0,47 ^{ab}	-0,34 (-0,66/0,13)	5,96 ± 0,57	4,91 ± 0,47*	-0,95 (-1,31/-0,65) ^b
P, mg/dL	3,4 ± 0,9 [#]	3,4 ± 0,8	0 (-0,6/0,5) ^b	3,3 ± 1,7	3,5 ± 1,7	0,3 (-0,2/0,7) ^b	2,2 ± 0,6	3,9 ± 1,1*	1,8 (0,5/3,2) ^b
FA, U/L	85(64/124)	80(63/116) ^{*,a}	-5 (-20/2,0)	113(73/185) ^b	105(75/139)	-2 (-59/14)	112(75/216)	72(62/103)*	-22 (-34/5)
PTH, pg/mL	95(53/154)	30(22/37)*	-58 (-131/-29)	134(75/188)	25(22/34)*	-104 (-153/-48)	98(31/348)	27(22/33)*	-101 (-340/-3)
Vit.D, ng/mL	28,9 ± 10,4	29,3 ± 9,1	4,4 (-9,5/9,7)	24,6 ± 9,8	29,2 ± 9,5*	3,1 (-2,9/15,1)	28,9 ± 10,5	34,3 ± 15,5	1,4 (-8,3/23,7)

CaT, cálcio total; Cai, cálcio ionizado; P, fósforo; FA, fosfatase alcalina; PTH, hormônio paratireoidiano; Vit.D, 25(OH) vitamina D;

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75).

* p < 0,05 vs. Basal; # p < 0,05 vs. grupo PTX ; a p < 0,05 vs. uso de cinacalcete; b p < 0,05 vs. todos

Como os níveis basais de Ca eram diferentes entre os grupos, resolvemos fazer a análise comparativa apenas observando os pacientes que teriam formas mais graves de HPTS, ou seja, com níveis de PTH maior ou igual a 200 pg/ml e/ou Ca Total maior ou igual a 11 mg/dl. Observamos que a frequência de HPTS mais grave foi diferente entre os grupos (20% nos tratados clinicamente sem cinacalcete, 24% nos tratados com cinacalcete e 10% nos submetidos à PTX; $p < 0,05$), conforme demonstrado na Figura 4. A Tabela 6 mostra os dados evolutivos destes pacientes. Observamos queda do Ca total apenas nos pacientes tratados com cinacalcete ou submetidos à PTX. O Ca iônico caiu em todos os grupos e de forma significativa no grupo PTX. Houve aumento significativo do fósforo apenas no grupo PTX. Ainda, o menor delta foi visto no grupo cinacalcete. Queda do PTH foi vista em todos os grupos, embora sem significância no grupo PTX. A fosfatase alcalina caiu significativamente apenas no grupo PTX.

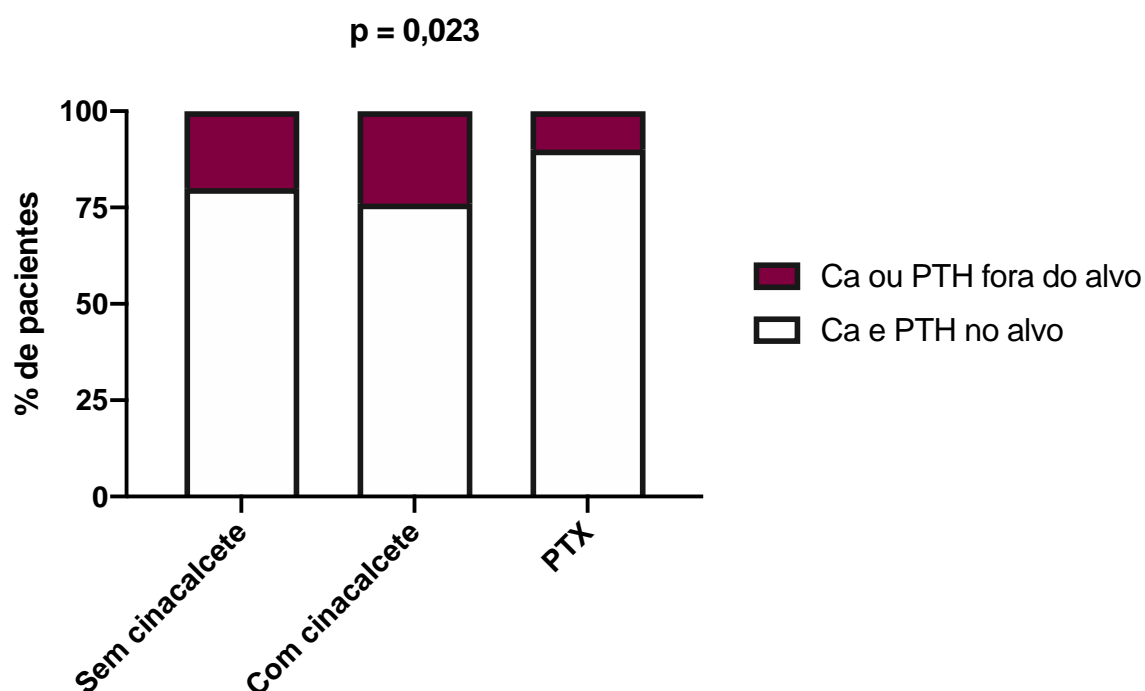


Figura 4. Percentual de pacientes com Transplante renal que apresentou PTH dentro do alvo na segunda avaliação, de acordo com tratamento clínico com e sem cinacalcete ou realização de PTX.

Tabela 6. Características dos pacientes do grupo transplante e HPTS grave de acordo com paratireoidectomia (PTX) ou uso de cinacalcete.

Variável	Sem cinacalcete N=6 Basal	Sem cinacalcete N=6 Seguimento	Delta	Com cinacalcete N=18 Basal	Com cinacalcete N=18 Seguimento	Delta	Com PTX N=6 Antes	Com PTX N=6 Depois	Delta
Idade, anos	49 ± 12			42 ± 15			50 ± 6		
CaT, mg/dL	10,1 ± 0,5	10,5 ± 1,4	0,7 (0,1/1,2)	11,3 ± 0,7	10,8 ± 0,6* [#]	-0,5 (-0,9/0,5)	11,2 ± 1,3	9,0 ± 1,1*	-1,9 (-3,2/-1,0)
Cai, mg/dL	5,54 ± 0,39	5,42 ± 0,26 ^a	0,23 (-0,31/0,55)	5,86 ± 0,57	5,72 ± 0,31	-0,36 (-0,55/0,43)	6,17 ± 0,66	5,00 ± 0,53*	-0,95 (-1,82/-0,65)
P, mg/dL	3,1 ± 0,5	2,8 ± 0,7	-0,2 (-0,7/1,5) [#]	3,4 ± 2,1	2,9 ± 1,4 ^b	-0,1 (-0,6/0,7)	2,3 ± 0,6	4,1 ± 1,4*	1,9 (0,5/3,3)
FA, U/L	87(52/256)	85(55/263)	-8 (-101/35)	122(66/139)	111(59/182)	-4 (-30/18)	535(507/808)	205(84/301)*	-24 (-90/-7)
PTH, pg/mL	75(38/126)	31(22/36)*	-29 (-83/-0,5)	153(50/949)	26(23/41)*	-137 (-909/-26)	112(86/247)	86(59/130)	-307 (-707/-122)
Vit.D, ng/mL	32,4 ± 8,5	26,9 ± 9,0	6,4 (-6,7/12,9)	32,4 ± 8,5	25,9 ± 8,1	12,3 (-1,7/16,7)	26,7 ± 14,0	38,2 ± 19,1	20,3 (-15/27,0)

CaT, cálcio total; Cai, cálcio ionizado; P, fósforo; FA, fosfatase alcalina; PTH, hormônio paratireoidiano; Vit.D, 25(OH) vitamina D; Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75). * p < 0,05 vs. basal. # p<0,05 vs. grupo PTX a p<0,05 vs. uso de cinacalcete b p< 0,05 vs. todos.

5 DISCUSSÃO

O DMO-DRC é uma complicação frequente e limitante da DRC. Infelizmente, em nosso país, o diagnóstico e tratamento deste distúrbio, especialmente do hiperparatireoidismo ainda não são realizados de maneira adequada, seja por diagnóstico tardio ou por dificuldade de acesso ao tratamento clínico e cirúrgico (OLIVEIRA RB et al, 2011). Por outro lado, quando estes recursos estão disponíveis, saber utilizá-los de forma correta pode diminuir os custos e possibilitar o acesso de mais pacientes a medicamentos de alto custo. Este estudo retrospectivo nos mostra que a prevalência de hiperparatireoidismo secundário é elevada nos serviços de referência para tratamento do DMO-DRC. Também pudemos observar que, nos casos de hiperparatireoidismo grave em pacientes com DRC, com níveis de PTH acima de 800 pg/mL, a eficácia do tratamento clínico, com ou sem cinacalcete, é muito baixa, e estes pacientes devem ser preferencialmente encaminhados para PTX. Já em pacientes transplantados, esta medicação poderia ser utilizada como tentativa de tratamento antes da indicação da PTX, que usualmente não é realizada antes do primeiro ano do transplante renal.

Embora tenha sua importância reconhecida há décadas, o hiperparatireoidismo secundário à DRC permanece um desafio. Em nosso país, estudo realizado há quase 10 anos mostrou que mais de 10% dos pacientes em tratamento de diálise apresentavam níveis de PTH acima de 1.000 pg/mL. Se a proporção continua semelhante, podemos estimar que atualmente, aproximadamente 12.600 pacientes (10% dos 126.000) apresentem estes números, criando uma demanda elevada para a realização de PTX. Mesmo em serviços terciários como os do Hospital das Clínicas da FMUSP, são realizadas em média 20 a 25 cirurgias por ano, havendo, portanto, um acúmulo de pacientes em fila de espera para a realização da PTX. No resto do país, de acordo com o estudo de 2011 (OLIVEIRA RB, et. al., 2011), mais de 20% dos serviços de diálise não tinham qualquer centro de referência para o encaminhamento de pacientes para a PTX. No ambulatório de DMO-DRC do HC-FMUSP, 77,7% dos pacientes com DRC acompanhados no período de seguimento tinham histórico

de hiperparatireoidismo (105 com PTX realizada previamente e 115 com PTH > 300 pg/mL). Embora a amostra seja viciada por tratar-se de um serviço de referência, podemos confirmar que, dentro do DMO-DRC, o hiperparatireoidismo secundário permanece a complicação mais frequente.

Diante deste cenário desafiador, o surgimento de uma medicação como o calcimimético, que permite o controle do PTH sem causar hipercalcemia ou hiperfosfatemia, poderia nos ajudar a diminuir o número de pacientes em fila de espera para PTX. A primeira análise de nossos dados até sugere que o tratamento clínico foi capaz de controlar os níveis de PTH de forma semelhante à PTX. No entanto, ao analisar apenas os pacientes com formas mais graves de hiperparatireoidismo secundário, definida por níveis de PTH > 800 pg/mL, observamos que apenas a cirurgia foi eficaz. Assim, podemos confirmar que o tratamento clínico somente é eficaz quando iniciado precocemente, nas formas mais leves de hiperparatireoidismo secundário. Quando os níveis de PTH estão mais elevados, complicações como hipercalcemia e hiperfosfatemia (no caso dos análogos de vitamina D) e hipocalcemia e dispepsia (no caso dos calcimiméticos), tornam o uso destes medicamentos mais difícil e a cirurgia é a única opção.

Em relação aos pacientes submetidos a transplante renal, observamos que o tratamento clínico foi capaz de controlar os níveis de cálcio e PTH em boa parte dos pacientes. Da mesma forma que o observado em pacientes com DRC, pacientes transplantados renais submetidos à PTX apresentam maior magnitude de queda de Ca total Ca iônico e P.

Quando comparamos o tratamento clínico com e sem uso de cinacalcete com a PTX observamos nitidamente que o tratamento cirúrgico é mais eficaz em promover a resolução do HPTS (atingir PTH < 300 pg/ml em DRC e < 100 pg/ml em transplantados renais).

Depois de conhecer o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de DMO do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, pudemos observar, conforme Tabela 3, que ao comparar o grupo DRC-Sem PTX com o grupo DRC-PTX, os níveis séricos de Cálcio Total, Cálcio Iônico, Fosfatase alcalina e o PTH se apresentaram mais baixos, já na comparação dos dados entre o grupo Transplante-Sem PTX e Transplante-PTX, os mesmos parâmetros se apresentaram mais baixos. Mediante o exposto, quando se

realiza a PTX, é esperado que os níveis séricos se apresentem dentro dos parâmetros de normalidade, conforme os dados coletados. Ao observar os pacientes usuários de cinacalcete entre os grupos, foi constatado a descontinuidade médica do Cinacalcete dos pacientes pós-PTX.

A literatura é escassa em estudar o efeito do cinacalcete no tratamento do HPTS. A comparação dos nossos resultados com os prévios deve ser feita à luz de diferentes definições de HPTS e desenho de estudo. Assim, o estudo de BUCCHARLES SGE et. al (BUCCHARLES SGE et. al, 2020) mostrou melhora do HPTS com o uso de cinacalcete usando PTH de 600 pg/ml como valor de corte e incluindo 26 pacientes. Já o estudo de SUSANTITAPHONG P et. al, (SUSANTITAPHONG P et. al, 2020) tratou 15 pacientes com cinacalcete e 15 pacientes foram considerados grupo controle. Os pacientes deste grupo controle não podiam aumentar dose do análogo de vitamina D. O estudo chinês de LIU L, et. al., 2020, recentemente publicado, analisou o custo-efetividade de usar cinacalcete em pacientes com HPTS moderado e grave. Esta subanálise do estudo multicêntrico EVOLVE usou o custo relacionado à anos de vida ajustados por qualidade de vida (do inglês *quality-adjusted life years* - QALYs) e concluiu que não existe evidência que suporte o uso de cinacalcete em HPTS moderado a grave quando consideramos a ferramenta QALYs.

Um estudo europeu (UREÑA P, et al., 2009) não pode deixar de ser mencionado pelo grande número de pacientes estudados (N= 1865). Neste estudo o uso de cinacalcete levou a queda do PTH de forma eficaz. Porém, entre os pacientes com PTH basal > 800 pg/ml apenas 21% tinham PTH abaixo de 300 pg/ml após 1 ano. Ou seja, estes dados mostram, em concordância com o nosso estudo que a resolução do quadro em um ano é baixa.

Nosso estudo tem limitações inerentes ao desenho retrospectivo, ter sido realizado em único centro, não ter analisado as doses dos medicamentos, ter acessado os dados bioquímicos somente em duas ocasiões, não levando em consideração as possíveis flutuações entre as medidas. Além disso, não temos informações sobre a função renal dos pacientes do grupo de Tx, o que pode interferir na concentração de cálcio e PTH.

Vários pontos fortes do nosso estudo podem ser descritos como: 1. O fato de poder acrescentar uma informação à escassa literatura sobre a eficácia do tratamento do HPTS grave com cinacalcete (LIU L, et. al., 2020, BUCCHARLES

SGE, 2019, SUSANTITAPHONG P et. al, 2020); 2. A inclusão de um número razoável de pacientes; 3. Ser um estudo que traz dados Brasileiros sendo talvez aquele com maior número de pacientes em uso de cinacalcete; 4. A comparação de tratamento clínico com e sem cinacalcete com a PTX, não se limitando a comparar diferentes tratamentos clínicos; 5. Inclusão de pacientes com HPTS, onde as dúvidas da eficácia do tratamento com cinacalcete em relação à PTX ainda perduram.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, este estudo, embora de desenho retrospectivo e à despeito das limitações salientadas, nos forneceu informações importantes a cerca do tratamento do HPTS. Observamos que o tratamento clínico é eficaz no controle metabólico, seja com ou sem o uso de cinacalcete. Porém, salientamos que em casos mais graves de HPTS, somente a PTX foi capaz de controlar o PTH, devendo ser, desta forma, a opção ideal de tratamento frente a este cenário clínico. Este resultado, entretanto, deve ser analisado à luz do desenho do estudo, onde a opção pelo tratamento com cinacalcete não foi baseada inteiramente em critérios pré estabelecidos, sendo muitas vezes o resultado da disponibilidade no serviço ou da gravidade do caso.

7. REFERÊNCIAS

BARRETO, F.C. et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, v. 73, n. 6, 2008. p. 771-7.

BASTOS, M.G. et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol*, v. 26, n. 4, dez. 2004. p. 202-215.

BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Cinacalcete e paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal (HPTS), em diálise e refratários à terapia convencional – Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015

BUCHARLES SGE, BARRETO FC, RIELLA MC. The impact of cinacalcet in the mineral metabolism markers of patients on dialysis with severe secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol*. 2019 Jul 18;41(3):336-344.

CUNNINGHAM, J.; LOCATELLI, F.; RODRIGUEZ, M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 6, abr. 2011. p. 913-921.

CUSTÓDIO, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, v. 35, n. 4, 2013. p. 308-322.

GOMES, et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. *Acta Cir Bras*. 2007 Mar-Apr;22(2):105-9.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John Edward; ESBÉRARD, Charles Alfred; et al. Tratado de Fisiologia Médica. [S.l: s.n.], 2006.

K/DOQI, clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis, v. 42, n. 4. Suppl. 3, S1-202, 2003.

KOMOBA Hirotaka; FUKAGAWA Masafumi; Phosphate—a poison for humans? Kidney International (2016) 90, 753–763

LEVEY, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int. 2007 Aug;72(3): 247-59.

LIU L, HONG D, MA K, WU B, LU X. Cost-effectiveness analysis of cinacalcet for haemodialysis patients with moderate-to-severe secondary hyperparathyroidism in China: evaluation based on the EVOLVE trial. BMJ Open. 2020 Aug 4;10(8):e034123.

MARTINS, M.T et al. Prescription of phosphorus binders and calcitriol for chronic hemodialysis patients. Rev Assoc Med Bras. 2009, 55:70–74.

MOREIRA B, FERNANDES PFCBC, MONTE FS, GALVÃO RIM, MARTINS AMC. Conhecimento sobre o tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. Rev Bras Cienc Farm 2008 AbrJun;44(2):315-25

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(Suppl 2):S1-S246.

NEVES, Precil Diego Miranda de Menezes et al. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. Braz. J. Nephrol., São Paulo , v. 42, n. 2, p. 191-200, June 2020.

OLIVEIRA, R. B. et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. J Bras Nefrol, Brasil, v. 33, n. 4, p. 457-462, 2011.

OLIVEIRA R.B., SILVA EN, CHARPINEL DM, et. al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. J Bras Nefrol. 2011 Dec;33(4):457-62. English, Portuguese. PMID: 22189810.

PORTO CC. Vademecum de Clínica Médica. 2ª ed. Goiânia: Guanabara Koogan, 2008/2009, v. 01.

RIELLA MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. 4ª edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan 2003.

ROMÃO JUNIOR, J.E. et al. Alterações de Cálcio e Fósforo Séricos e Hiperparatireoidismo na Insuficiência Renal Crônica Incidente. J Bras Nefrol, v. 26, n. 1, p. 6-11, 2004.

SAMPAIO, E.A.; LUGON, J.R.; BARRETO, F.C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. J Bras Nefrol, v. 30, supl. 1, p. 6-10, 2008.

SAMPAIO, Elisa de Albuquerque; MOYSES, Rosa Maria Affonso. Paratireoidectomia na DRC. J. Bras. Nefrol., São Paulo, v. 33, n. 2, p. 189-247, jun. 2011.

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise, 2019.

SESSO, R.C. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. J Bras Nefrol, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SESSO, GORDAN. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. J Bras Nefrol Vol XXIX - nº 1, Março de 2007

SOARES, Adriana Aguiar. Desempenho da taxa de filtração glomerular estimada pelas fórmulas do estudo MDRD e equação quadrática mayo em adultos saudáveis. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, 2008.

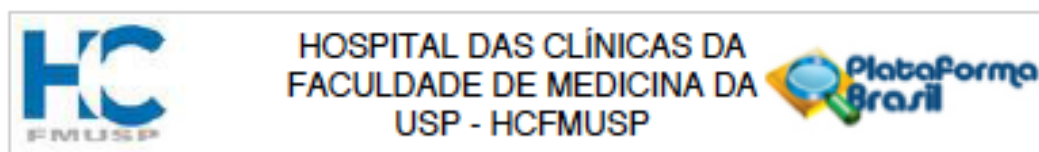
SUSANTITAPHONG P, VADCHARAVIVAD S, SUSOMBOON T, et. al. The effectiveness of cinacalcet: a randomized, open label study in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Ren Fail. 2019 Nov;41(1):326-333.

UREÑA P, JACOBSON SH, ZITT E, et. al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. Nephrol Dial Transplant. 2009 Sep;24(9):2852-9.

VASSALOTI JA, STEVENS LA, LEVEY AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2007 Aug;50(2):169-80.

7. ANEXOS

Anexo 1. Aprovação de comissão de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco que impactam na mortalidade e desfechos clínicos nos pacientes com doença renal crônica

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45163715.4.0000.0088

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.076.713

Data da Relatoria: 20/05/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende avaliar os efeitos de várias comorbidades no desfecho e evolução da doença renal crônica. A apresentação é adequada.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo está claramente estabelecido, ainda que de forma sucinta, não detalhando os fatores clínicos, bioquímicos e demográficos que serão explorados. Devido ao caráter retrospectivo do estudo esse detalhamento não impacta aspectos éticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de estudo retrospectivo, cuja execução não propõem nenhuma alteração nos procedimentos envolvendo pacientes, não há riscos apreciáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

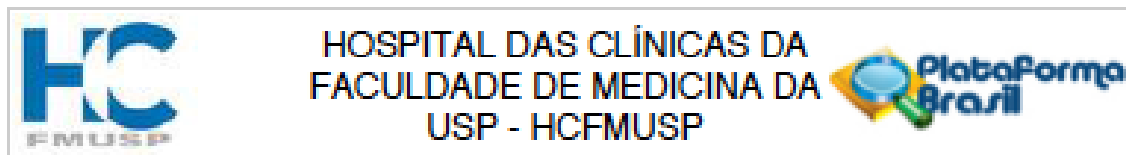
A pesquisa pode orientar futuras alterações de tratamentos, sendo o conhecimento obtido relevante do ponto de vista clínico e científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A dispensa de aplicação de TCLE está fundamentada.

Recomendações:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2681-7585 Fax: (11)2681-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.076.713

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não tem pendências de natureza ética e pode ser aprovado pela comissão.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 25 de Maio de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
 (Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br