

Tratamento do hiperparatireoidismo hipercalcêmico persistente pós-transplante renal: cinacalcete versus paratireoidectomia

Therapy for persistent hypercalcemic hyperparathyroidism post-renal transplant: cinacalcet versus parathyroidectomy

Autores

Gabriel Giollo Rivelli^{1,2}

Marcelo Lopes de Lima^{2,3}

Marilda Mazzali^{1,2}

¹Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Campinas, SP, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas, Laboratório de Investigação em Transplante, Campinas, SP, Brasil.

³Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Cirurgia, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 24/10/2019.

Data de aprovação: 04/05/2020.

Correspondência para:

Gabriel Giollo Rivelli

E-mail: gabrielgiollo@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0207>

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo persistente pós-transplante está associado a aumento na incidência de eventos cardiovasculares, fraturas e óbitos. O objetivo deste estudo foi comparar as opções terapêuticas disponíveis: paratireoidectomia (PTX) e o agente calcimimético cinacalcete. **Métodos:** Estudo retrospectivo de um único centro incluiu pacientes transplantados renais adultos que desenvolveram hipercalcemia devido a hiperparatireoidismo persistente. Critérios de inclusão: PTH > 65 pg/mL com cálcio sérico > 11,5 mg/dL a qualquer momento após o transplante, ou cálcio sérico persistentemente superior a 10,2 mg/dL um ano após o transplante. Os pacientes tratados com cinacalcete (n = 46) foram comparados aos pacientes tratados com paratireoidectomia (n = 30). O período de acompanhamento foi de um ano. Dados clínicos e laboratoriais foram analisados para comparar a eficácia e a segurança de ambas as modalidades terapêuticas. **Resultados:** a PTX controlou a calcemia mais rapidamente (mês 1 x mês 6) e atingiu níveis significativamente mais baixos no mês 12 ($9,1 \pm 1,2$ v.s. $9,7 \pm 0,8$ mg/dL, $p < 0,05$); pacientes submetidos à PTX apresentaram níveis significativamente mais altos de fósforo sérico ($3,8 \pm 1,0$ v.s. $2,9 \pm 0,5$ mg/dL, $p < 0,05$) e retornaram aos níveis normais de PTH (45 ± 51 pg/mL). O cinacalcete, apesar de controlar o cálcio e o fósforo no longo prazo, diminuiu, mas não corrigiu o PTH (197 ± 97 pg/mL). A proporção de pacientes que permaneceram com PTH acima da faixa normal foi de 95% no grupo cinacalcete e 22% no grupo PTX. Os pacientes tratados com cinacalcete apresentaram melhor função renal (creatinina $1,2 \pm 0,3$ v.s. $1,7 \pm 0,7$ mg/dL, $p < 0,05$). **Conclusões:** O tratamento cirúrgico foi superior ao cinacalcete para corrigir os distúrbios metabólicos do hiperparatireoidismo, apesar de estar associado a pior função renal no longo

ABSTRACT

Background: Persistent hyperparathyroidism post-transplant is associated with increases in the incidence of cardiovascular events, fractures, and deaths. The aim of this study was to compare both therapeutic options available: parathyroidectomy (PTX) and the calcimimetic agent cinacalcet. **Methods:** A single center retrospective study including adult renal transplant recipients who developed hypercalcemia due to persistent hyperparathyroidism. Inclusion criteria: PTH > 65 pg/mL with serum calcium > 11.5 mg/dL at any time after transplant or serum calcium persistently higher than 10.2 mg/dL one year after transplant. Patients treated with cinacalcet (n=46) were compared to patients treated with parathyroidectomy (n=30). Follow-up period was one year. Clinical and laboratory data were analyzed to compare efficacy and safety of both therapeutic modalities. **Results:** PTX controlled calcemia faster (month 1 x month 6) and reached significantly lower levels at month 12 (9.1 ± 1.2 vs 9.7 ± 0.8 mg/dL, $p < 0.05$); PTX patients showed significantly higher levels of serum phosphate (3.8 ± 1.0 vs 2.9 ± 0.5 mg/dL, $p < 0.05$) and returned PTH to normal levels (45 ± 51 pg/mL). Cinacalcet, despite controlling calcium and phosphate in the long term, decreased but did not correct PTH (197 ± 97 pg/mL). The proportion of patients that remained with PTH above normal range was 95% in the cinacalcet group and 22% in the PTX group. Patients treated with cinacalcet had better renal function (creatinine 1.2 ± 0.3 vs 1.7 ± 0.7 mg/dL, $p < 0.05$). **Conclusions:** Surgical treatment was superior to cinacalcet to correct the metabolic disorders of hyperparathyroidism despite being associated with

prazo. Cinacalcete provou ser um medicamento seguro e bem tolerado.

Descritores: Hiperparatireoidismo; Hipercalcemia; Hipofosfatemia; Paratireoidectomia; Cinacalcete; Transplante de Rim.

worse renal function in the long term. Cinacalcet proved to be a safe and well tolerated drug.

Keywords: Hyperparathyroidism; Hypercalcemia; Hypophosphatemia; Parathyroidectomy; Cinacalcet; Kidney Transplantation.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para a doença renal crônica em estágio terminal, pois pode reverter complicações metabólicas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente¹⁻³. Com a melhora da sobrevida do paciente e do enxerto, surgiram novos desafios na prática clínica, focando no manejo adequado das complicações crônicas mais comuns, como calcificação vascular, doença cardiovascular e doença óssea resultante de hiperparatireoidismo persistente.

Apesar da recuperação da função renal após transplante renal bem-sucedido, 20 a 50% dos pacientes apresentam hiperparatireoidismo persistente ao final do primeiro ano de seguimento, com menor chance de remissão espontânea posteriormente^{4,7}. A manutenção de níveis elevados de paratormônio (PTH) leva a hipercalcemia, hipofosfatemia e redução da massa óssea com maior risco de fraturas, bem como calcificação vascular, com maior risco de eventos cardiovasculares e disfunção do enxerto⁸.

O excesso de PTH leva à hipercalcemia através dos seguintes mecanismos: aumento da absorção intestinal de cálcio, aumento da reabsorção tubular de cálcio e aumento da reabsorção óssea. Os principais fatores causais envolvidos na gênese da hipofosfatemia são: diminuição da atividade do co-transportador sódio-fosfato no túbulo proximal por ação do PTH, levando à fosfatúria, disfunção do túbulo proximal, excesso de FGF23, denervação renal e tubulopatia pelos inibidores da calcineurina^{9,10}.

O objetivo deste estudo foi comparar a segurança e eficácia de duas terapias diferentes para hiperparatireoidismo persistente: o agente calcimimético cinacalcete e paratireoidectomia (PTX). Não existem dados disponíveis dos centros brasileiros comparando os dois tratamentos. Em nosso país, devido às peculiaridades da terapia renal substitutiva, encontramos pacientes com hiperparatireoidismo mais grave do que relatado em outros estudos baseados em populações europeias e norte-americanas. Esses fatos justificam o estudo e mostram sua importância.

PACIENTES E MÉTODOS

Este foi um estudo observacional retrospectivo de um único centro, baseado na revisão de prontuários de pacientes adultos transplantados renais que apresentaram hiperparatireoidismo persistente pós-transplante (PTH > 65 pg/mL) e hipercalcemia tratada com cinacalcete, em um programa de transplante renal de um Hospital Universitário de Campinas, São Paulo, Brasil, de 2012 a 2017. Os dados foram comparados com um grupo controle histórico de pacientes com hiperparatireoidismo persistente e hipercalcemia tratados com paratireoidectomia de 1999 a 2011.

Os critérios de inclusão para este estudo foram: PTH > 65 pg/mL e presença de hipercalcemia persistente (cálcio sérico > 10,2 mg/dL) um ano após o transplante; ou hipercalcemia grave (cálcio sérico > 11,5 mg/dL) a qualquer momento após o transplante; ou hipercalcemia sintomática; ou disfunção do enxerto associada à hipercalcemia com acompanhamento após intervenção superior a 12 meses. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham TFG > 30 mL/min/1,73m².

Os critérios de exclusão foram: ausência de dados para análise; acompanhamento após intervenção menor que 12 meses; TFG < 30 mL/min/1,73m²; e hipercalcemia devido a outras causas.

Os dados demográficos incluíram: idade, sexo, raça, etiologia da doença renal crônica, duração da terapia renal substitutiva, tipo de doador (vivo ou falecido), intervalo entre o transplante e a intervenção, pressão arterial e incidência de comorbidades.

Os dados laboratoriais foram coletados no momento da intervenção e após 1, 6 e 12 meses, e incluíram: PTH (intervalo normal 15-65 pg/mL - método de eletroquimiluminescência), cálcio sérico (intervalo normal 8,8-10,2 mg/dL - método colorimétrico), fósforo sérico (intervalo normal 2,5-4,5 mg/dL - método fotométrico), fosfatase alcalina (intervalo normal 30-120 U/L - método cinético-enzimático) e creatinina sérica (intervalo normal 0,7-1,3 mg/dL - método cinético-enzimático).

A taxa de filtração glomerular foi calculada no início e após 12 meses, usando a fórmula CKD-Epi, e relatada em mL/min/1,73m²¹¹.

Para comparação, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o seguinte esquema terapêutico: grupo cinacalcete (linha basal definida como o início da terapia medicamentosa; a dose diária inicial foi de 30 mg VO e ajustada de acordo com os níveis de cálcio ou a ocorrência de eventos adversos) e grupo paratireoidectomia (linha basal foi definida como o dia da cirurgia; o protocolo cirúrgico foi paratireoidectomia total com re-implante de uma pequena porção de glândula no músculo deltóide).

ANÁLISE DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

SEGURANÇA

Grupo cinacalcete: presença de eventos adversos (classificados como leve/moderado quando houve resolução ou melhora espontânea com medicamentos sintomáticos, ou grave quando era necessário ajuste da dose ou retirada do medicamento), necessidade de retirada do medicamento, variações nos níveis séricos dos imunossuppressores e episódios de rejeição aguda.

Grupo paratireoidectomia: complicações cirúrgicas, tempo de internação hospitalar após a cirurgia, aumento da creatinina basal. Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico foi definido como níveis de PTH < 10 pg/mL e necessidade de terapia prolongada com cálcio e calcitriol.

EFICÁCIA

A redução no cálcio sérico e PTH para níveis normais foi considerado parâmetro de eficácia para ambos os grupos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas são relatadas como proporções. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis numéricas. O teste de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas. A amostra teve uma distribuição normal indicada pelo teste de Anderson-Darling. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$. A análise dos dados foi realizada pelo software SAS System for Windows, versão 9.4.

RESULTADOS

Setenta e seis pacientes preencheram os critérios de inclusão, quarenta e seis do grupo cinacalcete e trinta do grupo paratireoidectomia. Ambos os grupos foram comparáveis na maioria dos parâmetros demográficos

analisados, exceto a fonte de doadores que incluiu 14% de doadores vivos no grupo PTX (Tabela 1).

ANÁLISE DE EFICÁCIA

Os níveis de cálcio retornaram à faixa normal mais rapidamente no grupo cirúrgico, com uma redução progressiva ao longo do tempo, mais significativa no grupo PTX (Tabela 2, Figura 1A). Níveis normais de cálcio após um ano de intervenção foram obtidos em 74% do grupo cinacalcete em comparação com 92% no grupo PTX ($p = 0,0011$). Além disso, observamos um aumento progressivo dos níveis séricos de fósforo ao longo do tempo, atingindo a faixa normal um ano após o transplante em 74% dos pacientes tratados com cinacalcete em comparação com 96% do grupo PTX ($p < 0,001$) (Tabela 2, Figura 1B). Enquanto a redução nos níveis de PTH no grupo cinacalcete foi discreta, notamos uma redução acentuada nos níveis de PTH no primeiro mês após a paratireoidectomia (Tabela 2, Figura 1C). Um ano após a intervenção, a maioria dos pacientes (95,6%) no grupo cinacalcete permaneceu com níveis de PTH > 65 pg/mL em comparação com 22,3% no grupo PTX (Figura 2). A função renal, medida pela creatinina sérica, permaneceu estável ao longo do tempo no grupo cinacalcete, enquanto no grupo paratireoidectomia observamos um aumento gradual da creatinina sérica. A taxa de filtração glomerular estimada foi significativamente menor no grupo PTX um ano após a intervenção (Tabela 2).

ANÁLISE DE SEGURANÇA

Grupo cinacalcete: a dose inicial de cinacalcete foi de 30 mg VO e foi ajustada para 60 mg/dia durante o período de intervenção de 12 meses. Quatorze pacientes (30%) relataram alguns efeitos colaterais, incluindo náusea (15%), diarreia (6%), vômito (6%), vertigem (4%) e edema (2%). Em alguns casos, esses sintomas foram controlados dividindo-se a dose diária total de cinacalcete em duas doses. Dez pacientes necessitaram de 10 mg de metoclopramida ou 100 mg de dimenidrinato para aliviar os efeitos colaterais gastrointestinais (náusea ou vômito). No entanto, em três casos, o cinacalcete foi suspenso devido à intolerância gastrointestinal grave e os pacientes foram encaminhados para paratireoidectomia, mas seus dados após a cirurgia não foram incluídos neste estudo. Além disso, não observamos episódios de rejeição aguda ou variações nos níveis séricos de imunossuppressores durante o período do estudo.

TABELA 1. PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO PERSISTENTE PÓS-TRANSPLANTE, DE ACORDO COMO OS GRUPOS DE ESTUDO.

Número de pacientes	Cinacalcete	Paratireoidectomia	p
	46	30	
Idade (anos)	50 ± 11	47 ± 9	0.32
Cor da pele (% branco)	60%	70%	0.18
Sexo (% masculino)	58%	50%	0.32
Duração da diálise (meses)	67 ± 34	78 ± 35	0.37
Fonte doadora (% falecido)	100%	86%	< 0.001
Intervalo entre o transplante e a intervenção (meses)	37 ± 40	38 ± 31	0.18
Etiologia da doença renal crônica			
✓ Glomerulonefrite crônica	32%	30%	0.87
✓ Hipertensão sistêmica	28%	23%	0.50
✓ Outras	40%	47%	0.39
Pressão arterial (mmHg)			
✓ Sistólica	133	136	0.13
✓ Diastólica	77	80	0.33
Comorbidades (%)			
✓ Hipertensão	90%	92%	0.47
✓ Dislipidemia	41%	45%	0.38
✓ Diabetes	22%	25%	0.34
✓ Doença coronariana	34%	30%	0.35
✓ Tabagismo	19%	15%	0.42
Dados laboratoriais ao transplante			
✓ Cálcio sérico (mg/dL)	9.2 ± 0,8	9.3 ± 1,0	0.79
✓ Fósforo sérico (mg/dL)	5.5 ± 1,8	5.6 ± 1,7	0.45
✓ PTH (pg/mL)	1271 ± 765	1298 ± 846	0.84
Imunossupressão			
✓ Indução com Basiliximabe	39%	86%	
✓ Indução com Timoglobulina	61%	0%	
✓ Sem terapia de indução	0%	14%	
✓ Tacrolimus/Ciclosporina	100% / 0%	55% / 45%	
✓ Micofenolato/Azatioprina	86% / 14%	49% / 51%	
✓ Prednisona	100%	100%	

Faixa normal: cálcio (8,8 – 10,2 mg/dL); fósforo (2,5 – 4,5 mg/dL); PTH (15 - 65 pg/mL).

Grupo PTX: o tempo médio de internação após a cirurgia foi de 8 ± 3 dias. As complicações associadas à cirurgia incluíram hipocalcemia grave com necessidade de correção EV de cálcio (n = 10, 33%) e variações basais da creatinina (n = 15, 50%). A maioria desses casos (14 pacientes) apresentou apenas um ligeiro aumento da creatinina sérica.

Apenas um paciente necessitou de terapia renal substitutiva. Este paciente apresentava disfunção crônica grave do enxerto no momento da cirurgia, com expectativa de necessidade de hemodiálise em curto prazo. A mortalidade cirúrgica foi de 3% (n = 1), como consequência de hematoma cervical maciço com compressão das vias aéreas, necessidade de suporte

TABELA 2. DADOS LABORATORIAIS PARA AMBOS OS GRUPOS DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO.

Parâmetros	Cinacalcet				Paratireoidectomia			
	Basal	Mês 1	Mês 6	Mês 12	Basal	Mês 1	Mês 6	Mês 12
Cálcio sérico (mg/dL)	11.3 ± 0.7	10.4 ± 0.9* +	10.1 ± 0.8* +	9.7 ± 0.8* +	11.1 ± 1.1	9.3 ± 1.4*	9.3 ± 1.7*	9.1 ± 1.2*
Fósforo sérico (mg/dL)	2.4 ± 0.6	2.7 ± 0.5* +	2.8 ± 0.5* +	2.9 ± 0.5* +	2.8 ± 0.7	3.5 ± 1.1*	3.7 ± 0.9*	3.8 ± 1.0*
PTH (pg/mL)	287 ± 160+	244 ± 115+	228 ± 133* +	197 ± 97* +	366 ± 144	34 ± 51*	47 ± 52*	45 ± 51*
Fosfatase alcalina (U/L)	108 ± 52	102 ± 52	97 ± 49* +	91 ± 39*	237 ± 375	182 ± 267	132 ± 246*	115 ± 188*
Creatinina (mg/dL)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3+	1.3 ± 0.3+	1.2 ± 0.3+	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.7 ± 0.7*
CKD-Epi (mL/min/1.73m ²)	64 ± 19			63 ± 18+	52 ± 17			46 ± 17*

* p < 0.05 versus valores basais; + p < 0.05 entre os grupos, para o mesmo período

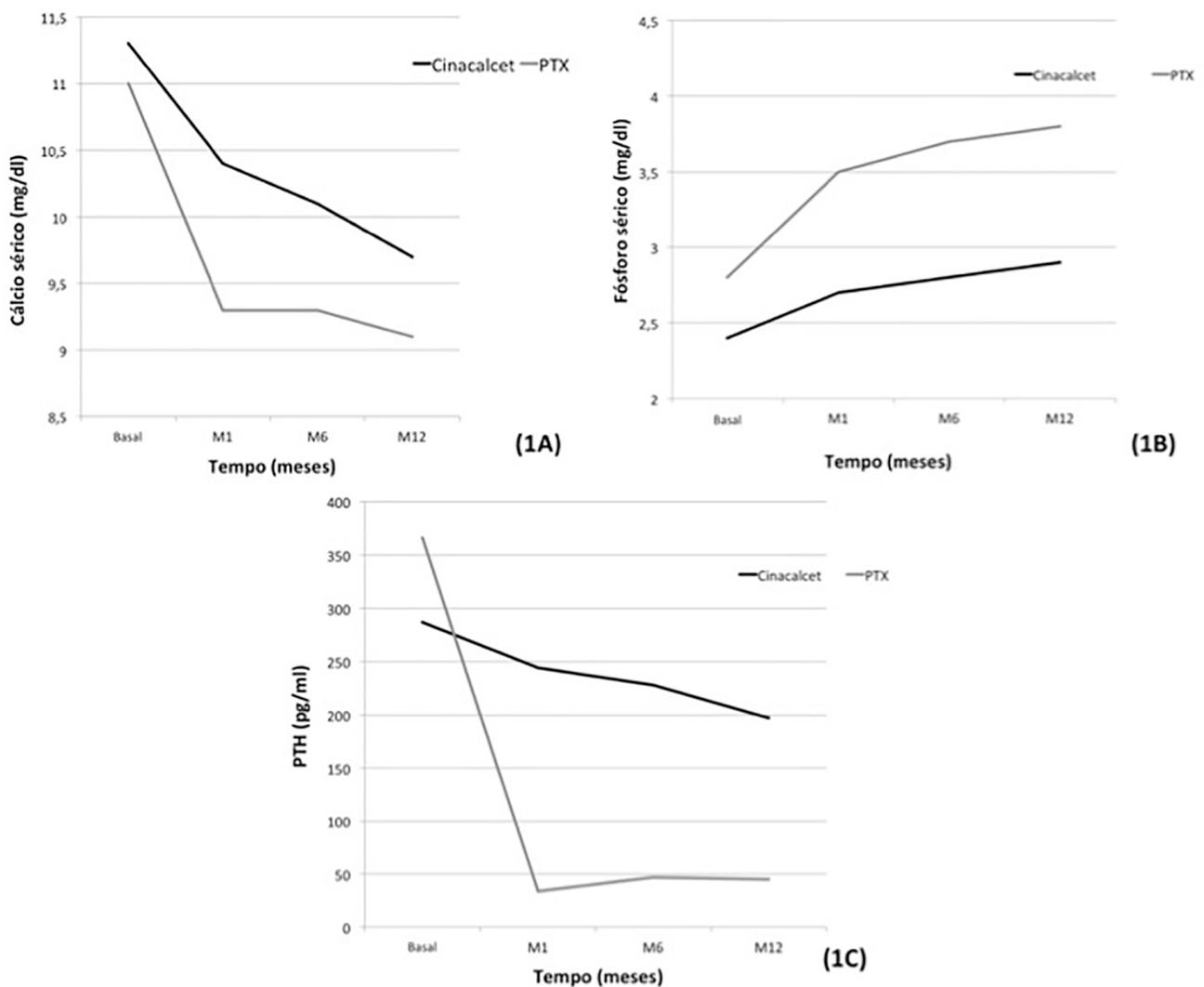


Figura 1. Dados laboratoriais durante o período de seguimento. (A) cálcio sérico; (B) fósforo sérico; (C) PTH.

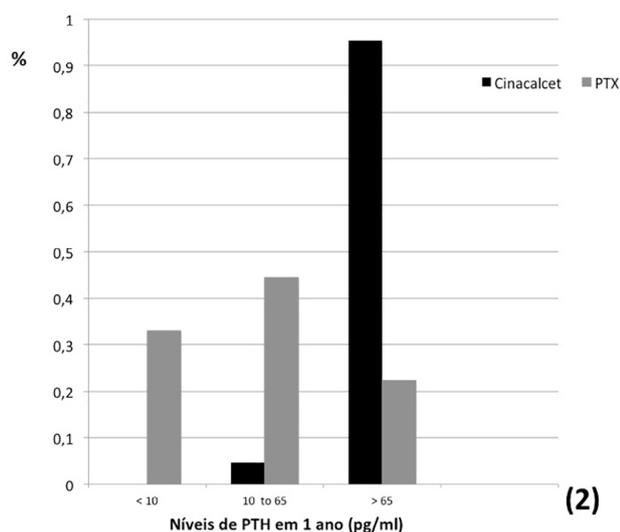


Figura 2. Função da glândula paratireoide ao final de 1 ano de acompanhamento: hipoparatiroidismo (PTH < 10 pg/mL), euparatiroidismo (PTH na faixa da normalidade) ou hiperparatiroidismo (PTH > 65 pg/mL).

ventilatório, terapia intensiva prolongada e óbito por sepse três meses após o procedimento. A incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico com necessidade de terapia contínua com cálcio e calcitriol foi de 56%.

DISCUSSÃO

O hiperparatiroidismo é uma complicação frequente da doença renal crônica e pode persistir após um transplante renal bem-sucedido em 20-50% dos pacientes⁵. O presente estudo avaliou a segurança e a eficácia dos tratamentos disponíveis para o hiperparatiroidismo hipercalcêmico persistente: o medicamento calcimimético cinacalcete versus paratiroidectomia, em um grupo de pacientes adultos transplantados renais de um único centro.

O controle da hipercalcemia foi mais rápido no grupo PTX, com níveis normais de cálcio e fósforo obtidos já no primeiro mês após o procedimento. Além disso, a maioria dos pacientes apresentava níveis de PTH inferiores a 65 pg/dL, classificados como função normal da paratiroides um ano após a intervenção. Esses resultados são comparáveis a um estudo anterior de Meng et al.¹², que relataram 100% de controle de hipercalcemia, normalização do fósforo sérico e redução dos níveis de PTH 12 meses após a PTX em uma série de 15 pacientes. O procedimento cirúrgico preferido em nossa série foi a paratiroidectomia total com reimplante parcial da glândula. Isso pode explicar a alta incidência de hipocalcemia transitória grave (33%) e

hipoparatiroidismo definitivo (56%), com necessidade de terapia com cálcio e calcitriol, sugerindo alta incidência de tratamento excessivo. Evenepoel et al.¹³ relataram uma incidência de hipoparatiroidismo pós-operatório superior a 50% em um estudo retrospectivo de 90 PTX após o transplante. Mais estudos são necessários para avaliar os resultados com paratiroidectomia subtotal, o que reduziria a incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. Por outro lado, essa técnica pode causar um aumento na incidência de hiperparatiroidismo persistente pós-PTX.

Um aumento da creatinina sérica após a cirurgia foi observado em metade dos pacientes do grupo PTX, o que poderia ter um impacto negativo na sobrevivência do enxerto a longo prazo, com um risco aumentado de disfunção crônica do enxerto. Esta não é uma complicação pouco frequente, pois estudos anteriores relataram uma incidência de piora da função renal após PTX, variando de 5 a 30%^{13, 14}, transitória ou permanente^{15, 16}. A piora da função renal foi associada à pior função do enxerto no momento da cirurgia da paratiroidectomia¹⁷. Apesar de nossa alta incidência de piora da função renal no período pós-operatório, a grande maioria dos casos foi manifestada apenas por um ligeiro aumento da creatinina sem grandes repercussões. O PTH tem um efeito hemodinâmico na circulação glomerular. Em modelo animal, o PTH foi associado a um efeito vasodilatador na arteríola glomerular aferente e efeito vasoconstritor na arteríola glomerular eferente, levando à hiperfiltração glomerular¹⁸.

Após a paratiroidectomia, ocorre uma queda na filtração glomerular, provavelmente devido à perda do efeito positivo do PTH na perfusão renal.

Nos últimos anos, o uso do cinacalcete apareceu como uma alternativa à paratiroidectomia. Em nossa série, observamos uma redução progressiva dos níveis de cálcio e, após um ano de acompanhamento, 74% dos pacientes tratados atingiram níveis normais. Uma resposta semelhante foi observada em relação ao fósforo sérico com um aumento progressivo ao longo do tempo, atingindo valores normais após um ano em 74% dos pacientes. No entanto, a redução nos níveis de PTH foi mais lenta e a maioria dos pacientes permaneceu com PTH > 65 pg / mL ao final do acompanhamento. Esses achados são semelhantes aos relatos anteriores em pequenas séries de pacientes transplantados nos

quais uma terapia de um ano com cinacalcete foi capaz de normalizar o cálcio sérico e o fósforo sérico e reduzir os níveis de PTH, mas sem atingir a faixa de normalidade^{19,20}. A involução da hiperplasia da glândula paratireóide após o transplante renal é geralmente lenta e, em alguns casos, pode ser parcial^{4,6, 21,22}. Portanto, esperamos que seja necessária uma terapia mais longa com cinacalcete para obter a função normal da glândula paratireóide²³.

O tratamento com cinacalcete foi bem tolerado, com baixa incidência de efeitos colaterais, principalmente sintomas gastrointestinais leves. A taxa de interrupção devido a eventos adversos foi baixa (6%), semelhante a estudos anteriores^{19,23-26}. Além disso, não observamos episódios de rejeição aguda ou interação com terapia imunossupressora nesta série. A função renal nos pacientes tratados com cinacalcete permaneceu estável ao longo do tempo, com a taxa de filtração glomerular de um ano significativamente superior ao grupo PTX. Esse efeito protetor do cinacalcete sobre a função renal também foi observado em relatos anteriores^{19,20,26,27}.

No entanto, em relação à função renal, é importante ressaltar que já havia uma diferença discreta nos valores basais da creatinina entre os grupos (cinacalcete, 1,2 mg/dL x paratireoidectomia, 1,5 mg/dL). Acreditamos que o principal motivo dessa diferença seja a predominância de órgãos de doadores falecidos nos dois grupos. A qualidade desses órgãos depende das características do doador, como idade, comorbidades, função renal basal, causa da morte encefálica e condições de manutenção do doador até a nefrectomia. Também depende de fatores pós-nefrectomia, como a solução de reperfusão e o tempo total de isquemia fria, mas essas variáveis não foram exploradas em nosso estudo. Além disso, pode haver alguma influência do regime imunossupressor usado por cada paciente. Na década de 1990 e início dos anos 2000, nosso protocolo imunossupressor incluía azatioprina e doses mais altas de inibidores de calcineurina (ciclosporina), aumentando seu potencial nefrotóxico. Após a introdução da timoglobulina como droga de indução no protocolo após 2010 e a mudança de azatioprina para micofenolato, começamos a usar doses mais baixas dos inibidores de calcineurina (tacrolimus) - um protocolo de minimização de inibidores de calcineurina.

Existem poucos dados comparando os dois tratamentos. Um estudo retrospectivo de Yang et al.²⁴, comparando 18 PTX com 13 pacientes tratados com cinacalcete, mostraram correção precoce da

hipercalcemia com PTX, com níveis comparáveis de cálcio após um ano. Os autores relataram persistência de 7% de hipercalcemia com cinacalcete, e a função renal foi semelhante entre os grupos. Cruzado et al.²³ realizaram um estudo prospectivo controlado randomizado comparando tratamentos de paratireoidectomia e cinacalcete em 30 pacientes transplantados renais com hiperparatireoidismo persistente e hipercalcemia com 15 pacientes designados para cada braço. Após um ano, 100% dos pacientes no braço PTX apresentaram normocalcemia em comparação com 67% no grupo cinacalcete, enquanto os níveis normais de fósforo foram obtidos em 100% no grupo cirúrgico versus 93% no braço cinacalcete. É importante notar que nenhum paciente do grupo cinacalcete apresentou níveis normais de PTH, enquanto 66% no PTX atingiu a função paratireóide normal. Nenhuma alteração na função renal foi observada nesta série.

Quando uma paratireoidectomia é realizada, uma resposta adaptativa importante à redução da função renal para manter o metabolismo ósseo é perdida. Visto por esse ângulo, os calcimiméticos são uma opção de tratamento interessante, pois podem prover um controle mais flexível e reversível do hiperparatireoidismo. No entanto, o real papel do cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo persistente após o transplante permanece questionável: é um medicamento paliativo, enquanto se aguarda um tratamento definitivo (paratireoidectomia), ou será que tem um benefício real na reversão da hiperplasia da glândula? A favor do tratamento cirúrgico, um estudo recente demonstrou melhor sobrevida do enxerto a longo prazo em pacientes tratados com PTX, em comparação com pacientes tratados com cinacalcete²⁸. Outros estudos anteriores demonstraram que a retirada do cinacalcete esteve associada a uma alta incidência de recorrência de hipercalcemia^{19,22}.

Estudos anteriores com hiperparatireoidismo persistente consideram o PTH no transplante em torno de 300 a 500 pg/mL, mas em nossa casuística, 59% dos pacientes do grupo cinacalcete apresentavam hiperparatireoidismo grave no transplante, com níveis de PTH ≥ 700 pg/mL. Apesar dessa gravidade, os resultados após tratamento de um ano foram semelhantes àqueles relatados anteriormente, sugerindo que o cinacalcete poderia ser usado como uma alternativa à PTX nesses pacientes.

As limitações deste estudo são inerentes ao seu desenho retrospectivo, com vieses na seleção dos

pacientes e coleta de dados dos prontuários. Através da análise estatística, pudemos verificar que os grupos eram homogêneos e comparáveis, atenuando o viés de seleção. Além disso, este foi um estudo de um único centro, mas controlado por um grupo de pacientes tratados com uma terapia padrão (paratireoidectomia). O tamanho da amostra foi pequeno, mas comparável aos estudos observacionais publicados anteriormente.

Em conclusão, a PTX mostrou-se mais eficaz que o cinacalcete no controle de distúrbios metabólicos associados ao hiperparatireoidismo. O cinacalcete foi bem tolerado, sendo uma opção terapêutica segura para pacientes transplantados renais com hiperparatireoidismo hipercalcêmico, mantendo a função renal estável. É necessário um período de acompanhamento mais longo para observar o comportamento do PTH com uma terapia prolongada com cinacalcete.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Gabriel Giollo Rivelli realizou a pesquisa, coletou e analisou os dados e escreveu o artigo. Marilda Mazzali e Marcelo Lopes de Lima discutiram os dados e revisaram o artigo. Ambos supervisionaram o projeto e aprovaram a versão final para publicação.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Nishikawa K, Terasaki PI. Annual trends and triple therapy--1991-2000. *Clin Transpl*. 2001;247-69.
- Bunnapradist S, Kalantar-Zadeh K. Does the use of mTOR inhibitors increase long-term mortality in kidney recipients? *Am J Transplant*. 2012;12(2):277-8.
- Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2761-6.
- Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant*. 2011;25(1):24-39.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1281-7.
- Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, Koo TY, Baek SH, Kim HJ, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(12):1248-56.
- Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluogullari C, Akcay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(2):480-2.
- Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):191-203.
- Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(1):32-40.
- Aleksova J, Wong P, Mulley WR, Choy KW, McLachlan R, Ebeling PR, et al. Serum phosphorus levels and fracture following renal transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(2):141-8.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
- Meng C, Martins P, Frazao J, Pestana M. Parathyroidectomy in Persistent Post-transplantation Hyperparathyroidism - Single-center Experience. *Transplant Proc*. 2017;49(4):795-8.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1730-7.
- Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, Samavedi S, Von Visger J, Nori U, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant*. 2013;27(3):397-402.
- Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg*. 1998;227(6):878-86.
- Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery*. 1998;124(4):677-83; discussion 83-4.
- Ferreira GF, Montenegro FL, Machado DJ, Ianhez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short-and long-term impact on renal function. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):431-5.
- Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 1996;118(8):1995-2000.
- Thiem U, Gessl A, Borchhardt K. Long-term clinical practice experience with cinacalcet for treatment of hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:292654.
- Wazna-Jablonska E, Galazka Z, Durlak M. Treatment of Persistent Hypercalcemia and Hyperparathyroidism With Cinacalcet After Successful Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1623-5.
- Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(2):436-42.
- Bertoni E, Rosati A, Larti A, Merciai C, Zanazzi M, Rosso G, et al. Chronic kidney disease is still present after renal transplantation with excellent function. *Transplant Proc*. 2006;38(4):1024-5.
- Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gomez-Vaquero C, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2487-94.
- Yang RL, Freeman K, Reinke CE, Fraker DL, Karakousis GC, Kelz RR, et al. Tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation*. 2012;94(1):70-6.
- Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2017;104(7):804-13.
- Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2010;42(9):3554-8.
- Mawad H, Bouchard H, Tran D, Ouimet D, Lafrance JP, Bell RZ, et al. Retrospective Study Looking at Cinacalcet in the Management of Hyperparathyroidism after Kidney Transplantation. *J Transplant*. 2017;2017:8720283.
- Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD, et al. Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: Surgery Improves Renal Transplant Allograft Survival. *Surgery*. 2019;165(1):129-34.