

Hiperparatireoidismo secundário grave: um problema crescente na DRC, cuja melhor opção de manejo permanece desconhecida

Severe secondary hyperparathyroidism: an increasing problem in CKD but the best management option is still unknown

Autores

Mark Kung Dah Tiong^{1,2} 

Nigel David Toussaint^{1,2} 

¹The Royal Melbourne Hospital, Departamento de Nefrologia, Parkville, Austrália.

²University of Melbourne, Departamento de Medicina, Parkville, Austrália.

O hiperparatireoidismo é uma característica quase onipresente dos estágios avançados da doença renal crônica (DRC), desenvolvendo-se como uma resposta secundária à retenção de fosfato e anormalidades no metabolismo do cálcio e da vitamina D^{1,2}. A manifestação clínica mais explícita é a doença óssea, em grande parte impulsionada por alterações crônicas na remodelação óssea, resultando em aumento do risco de fratura e morbidade associada. No entanto, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) também é um componente-chave na patogênese do distúrbio mineral ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) e está associado ao desenvolvimento de calcificação cardiovascular acelerada e mortalidade cardiovascular¹.

A gravidade do HPTS geralmente acompanha a progressão da DRC e é pior naqueles que chegam à insuficiência renal e são tratados com diálise². Entretanto, embora o transplante renal aparentemente restaure muitos dos fatores subjacentes ao HPTS, muitos receptores de transplante renal também permanecem em alto risco de anormalidades ósseas³. Isso pode ser atribuído, em grande parte, aos efeitos residuais de anos de doença óssea relacionada ao DMO-DRC antes do transplante, bem como aos efeitos sobrepostos da imunossupressão, amplamente relacionados ao uso de corticosteroides (embora isso tenha sido parcialmente anulado por protocolos modernos de minimização de esteroides)³. Além desses fatores, o hiperparatireoidismo residual pós-transplante também pode aumentar o risco de fraturas, e o hiperparatireoidismo

persistente está associado a um aumento do risco de disfunção do aloenxerto do transplante⁴. Esses fatores têm impulsionado o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que visam diretamente o HPTS em pacientes em diálise e transplantados.

Além da diálise e do transplante em si, as intervenções para o manejo do HPTS incluem quelantes intestinais de fosfato, vitamina D e seus análogos, paratireoidectomia cirúrgica e, mais recentemente, calcimiméticos, como o cinacalcete. Embora cada uma dessas intervenções tenha demonstrado reduzir o paratormônio (PTH) sérico, a ordem e o momento ideais de seu uso permanecem incertos¹. Como resultado, a seleção dessas terapias é amplamente direcionada pela disponibilidade local, preferência do médico e escolha do paciente.

Neste periódico, Ramos et al.⁵ apresentam uma análise retrospectiva, de centro único, de pacientes com HPTS que têm insuficiência renal, em tratamento com hemodiálise de manutenção ou receptores de transplante renal (provenientes de um centro de referência terciário com uma clínica dedicada a DMO-DRC). Os autores compararam três estratégias principais de tratamento: medidas de suporte isoladas (ajustes na diálise, uso de quelantes de fosfato e compostos à base de vitamina D) ou medidas de suporte com a adição de cinacalcete ou paratireoidectomia. Eles observaram que cada uma dessas três estratégias esteve associada a reduções significativas no PTH sérico ao longo de um período de observação de 12 meses. No entanto, entre os pacientes em diálise submetidos à paratireoidectomia,

Data de submissão: 01/02/2024.

Data de aprovação: 05/02/2024.

Data de publicação: 15/03/2024.

Correspondência para:

Nigel David Toussaint.

E-mail: nigel.toussaint@mh.org.au

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-E004pt>



observou-se uma redução maior no PTH sérico em comparação com aqueles que não se submetem ao procedimento, e esse grupo também apresentou maior probabilidade de atingir uma meta nominal de PTH de ≤ 300 pg/mL em 12 meses. Entre os receptores de transplante, a diferença entre as abordagens de tratamento foi menos acentuada, com cada estratégia de tratamento produzindo reduções significativas, mas em geral semelhantes, no PTH sérico. Uma proporção ligeiramente maior de receptores de transplante submetidos à paratireoidectomia atingiu uma meta nominal de PTH ≤ 100 pg/mL com cálcio ionizado normal (90% *versus* 80% e 76% nos grupos de terapias de suporte pós-transplante e cinacalcete, respectivamente). É interessante notar que a grande maioria dos pacientes excluídos do estudo (206 pacientes sem HPTS de um total de 402 pacientes em acompanhamento na clínica de DMO-DRC) havia sido submetida anteriormente a uma paratireoidectomia.

Como Ramos et al.⁵ destacam, com metas de PTH mais liberais de acordo com as atuais diretrizes clínicas internacionais¹, uma proporção cada vez maior de pacientes com DRC pode desenvolver HPTS mais grave refratário à terapia médica (incluindo o tratamento com calcimiméticos). Ainda não é possível determinar se a paratireoidectomia é a “melhor opção” para o manejo do HPTS grave, conforme descrito em sua conclusão; e, como os próprios autores reconhecem, seu estudo tem limitações inerentes devido ao seu desenho observacional retrospectivo. Não está claro como os pacientes foram designados através da prática clínica para cada grupo de tratamento (viés claro por indicação) e quais intervenções (se houver) foram tentadas antes do período do estudo. Como discutem os autores, em seu contexto e no Brasil em geral, o acesso ao cinacalcete e à paratireoidectomia é limitado, o que se espera que influencie a seleção dos indivíduos que receberão esses tratamentos. Isso pode ter resultado em desequilíbrios entre os grupos analisados e, provavelmente, é responsável por diferenças nos dados demográficos basais, incluindo o fato de o grupo da paratireoidectomia ser mais jovem e apresentar níveis basais de PTH mais elevados⁵. No entanto, é possível argumentar que o grupo de paratireoidectomia com evidências de HPTS mais grave no início do estudo não necessariamente enfraquece sua principal alegação de que a intervenção

cirúrgica está associada a reduções mais significativas no PTH sérico. De fato, como sugerem os autores, isso pode até mesmo reforçar o argumento. Além disso, seus resultados são amplamente consistentes com relatos anteriores¹ e acrescentam dados do mundo real da região sul-americana, uma região relativamente sub-representada.

No entanto, o que é mais difícil de discernir é se as reduções mais pronunciadas no PTH com a paratireoidectomia, relatadas por Ramos et al.⁵ e outros estudos, se traduzem em desfechos superiores centrados no paciente, especialmente com apenas um ano de acompanhamento relatado. Dado que o HPTS parece estar diretamente correlacionado com o risco de fraturas e desfechos cardiovasculares em pacientes com DRC, o uso do PTH sérico como um alvo de tratamento substituto é atraente. Notavelmente, no entanto, há uma escassez de evidências para confirmar que a redução terapêutica do PTH na DRC resulta em melhorias demonstráveis nos desfechos em nível de paciente, apesar das evidências convincentes de que intervenções como agentes de vitamina D⁶ e calcimiméticos⁷ reduzem o PTH sérico na DRC.

Não se trata de argumentar que os esforços para manejar o HPTS são inúteis, mas que os médicos devem estar cientes das limitações de nossos dados atuais ao discutir as opções de tratamento com seus pacientes. Por exemplo, ainda permanece incerto se a busca por reduções adicionais no PTH por meio da paratireoidectomia, em comparação com as opções não cirúrgicas, resultará em benefícios adicionais que superem os possíveis danos da cirurgia. Além disso, a introdução da próxima geração de calcimiméticos⁸⁻¹⁰ que prometem maior eficácia e melhor tolerabilidade do que o cinacalcete pode tornar esse cenário mais desafiador para médicos e pacientes. Em última análise, tudo isso destaca a necessidade de estudos randomizados bem desenhados com acompanhamento de duração suficientemente longa para avaliar adequadamente os potenciais benefícios (e danos) dessas estratégias de tratamento.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MKT e NDT redigiram o manuscrito, e ambos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

MKT recebeu fundos de consultoria da CSL Seqirus e patrocínio educacional da Takeda. NDT recebeu

honorários, suporte para viagens e financiamento de pesquisa da Amgen, Shire, Takeda e Sanofi.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1–59. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>. PubMed PMID: 30675420.
2. Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W, et al. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with ckd: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(2):235–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.022>. PubMed PMID: 31668375.
3. Khairallah P, Nickolas TL. Bone and mineral disease in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):121–30. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03410321>. PubMed PMID: 34127484.
4. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005;5(8):1934–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00938.x>. PubMed PMID: 15996242.
5. Ramos LGF, Cortes D, Reis LMD, Montenegro FLM, Arap SS, Brescia MDG, et al. Parathyroidectomy: still the best choice for the management of severe secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol.* 2023. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2023-0024en>. PubMed PMID: 38039492.
6. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, Talbot B, Shah N, Hawley CM, et al. Vitamin D therapy in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2023;82(5):543–58. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.003>. PubMed PMID: 37356648.
7. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3):321–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.439>. PubMed PMID: 32475604.
8. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Druke TB, Ketteler M, Kewalramani R, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2017;317(2):146–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19456>. PubMed PMID: 28097355.
9. Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2018;94(4):818–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.013>. PubMed PMID: 30049473.
10. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, Fukagawa M, Hagita K, Watanabe YS, et al. Efficacy and safety of upacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(10):1300–9. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.0000000000000253>. PubMed PMID: 37696667.