



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GABRIEL GIOLLO RIVELLI

**COMPARAÇÃO ENTRE CINACALCETE E
PARATIREOIDECTOMIA PARA O TRATAMENTO DO
HIPERPARATIREOIDISMO PERSISTENTE APÓS
TRANSPLANTE RENAL.**

CAMPINAS

2018

GABRIEL GIOLLO RIVELLI

**COMPARAÇÃO ENTRE CINACALCETE E PARATIREOIDECTOMIA
PARA O TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO
PERSISTENTE APÓS TRANSPLANTE RENAL.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Fisiopatologia Cirúrgica.

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pelo aluno Gabriel Giollo Rivelli e orientada pelo Prof. Dr. Marcelo Lopes de Lima.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4415-2009>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R524c Rivelli, Gabriel Giollo, 1983-
Comparação entre cinacalcete e paratireoidectomia para o tratamento do hiperparatireoidismo persistente após transplante renal / Gabriel Giollo Rivelli. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Marcelo Lopes de Lima.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hiperparatireoidismo. 2. Hipercalcemia. 3. Hipofosfatemia. 4. Paratireoidectomia. 5. Cloridrato de cinacalcete. 6. Transplante de rim. I. Lima, Marcelo Lopes de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparison between cinacalcet and parathyroidectomy for the treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplant

Palavras-chave em inglês:

Hyperparathyroidism

Hypercalcemia

Hypophosphatemia

Parathyroidectomy

Cinacalcet

Kidney transplantation

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Marcelo Lopes de Lima [Orientador]

Ricardo Jordão Duarte

Adriano Fregonesi

Data de defesa: 12-09-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ALUNO: GABRIEL GIOLLO RIVELLI

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA

MEMBROS:

1. PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA

2. PROF. DR. RICARDO JORDÃO DUARTE

3. PROF. DR. ADRIANO FREGONESI

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 12/09/2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cesar e Rosangela, por dedicarem com muito amor suas vidas à de seus filhos.

À minha esposa Glenda, pelo amor, cuidado, apoio e compreensão.

Aos meus irmãos, Lucas e Thomás, meus melhores amigos de todas as horas.

Aos meus cães, Judy, Ringo e Pópis, por trazerem leveza aos dias mais difíceis.

E às tantas bandas de rock que embalaram as incontáveis horas de estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Lopes de Lima, por sua orientação, dedicação e por todos os ensinamentos ao longo do caminho.

À Profa. Dra. Marilda Mazzali, por despertar em mim o interesse pelo transplante.

Ao Prof. Dr. Gentil Alves Filho (*in memoriam*).

Ao meu amigo e colega nefrologista Luiz Roberto de Sousa Ulisses, que plantou a semente para o desenvolvimento deste trabalho.

À nossa dedicada equipe de enfermagem, sem a qual nossa jornada diária seria mais árdua.

Aos meus pacientes, pela oportunidade de ajudar e aprender.

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo é uma complicação comum da doença renal crônica e pode persistir em 20 a 50% dos casos após o transplante renal, manifestando-se com hipercalcemia e hipofosfatemia. O hiperparatireoidismo persistente está associado com aumento da incidência de eventos cardiovasculares, fratura e morte. As opções terapêuticas atualmente disponíveis são a cirurgia de paratireoidectomia e a terapia medicamentosa com o agente calcimimético cinacalcete.

Métodos: Estudo retrospectivo controlado de centro único incluindo receptores adultos de transplante renal que desenvolveram hipercalcemia devido ao hiperparatireoidismo persistente. Critérios para tratamento: aumento do PTH com cálcio sérico maior que 11 mg/dl a qualquer momento após o transplante ou cálcio sérico persistentemente acima de 10,2 mg/dl um ano após o transplante renal. Os pacientes tratados com cinacalcete (n=46) foram comparados com pacientes tratados com paratireoidectomia (n=30). O período de seguimento foi de um ano. Foram analisados dados demográficos e laboratoriais. No grupo cinacalcete também foram analisados episódios de rejeição aguda e a tolerância ao medicamento.

Resultados: A paratireoidectomia controlou a calcemia mais rapidamente e alcançou níveis significativamente menores; a paratireoidectomia levou a níveis significativamente maiores de fósforo sérico e normalizou o PTH. O cinacalcete, apesar de controlar o cálcio e o fósforo, não corrigiu o PTH. Não houve diferença na resposta ao cinacalcete quando subgrupos estratificados pelo PTH (≤ 700 pg/ml vs. > 700 pg/ml) ou tamanho da glândula paratireoide ($< 1,0$ cm vs. $> 1,0$ cm) foram analisados. Pacientes tratados com cinacalcete tiveram melhor função renal ao final do período de seguimento. A droga foi bem tolerada e nenhum episódio de rejeição foi documentado.

Conclusões: A paratireoidectomia foi superior ao cinacalcete para corrigir os distúrbios metabólicos do hiperparatireoidismo; entretanto, esteve associada com pior função renal ao longo do seguimento e alta incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. O cinacalcete se mostrou seguro e bem tolerado.

Palavras-chave: hiperparatireoidismo; hipercalcemia; hipofosfatemia; paratireoidectomia; cinacalcete; transplante renal.

ABSTRACT

Background: Hyperparathyroidism is a frequent complication in chronic kidney disease and may persist after transplant in 20 to 50% of cases, manifest by hypercalcemia and hypophosphatemia. Persistent disease is associated with an increase in the incidence of cardiovascular events, fracture and death. Therapeutic options currently available are parathyroidectomy (PTX) and therapy with calcimimetic agent cinacalcet.

Methods: Single-center retrospective study including adult renal transplant recipients who developed hypercalcemia due to persistent hyperparathyroidism. Criteria for treatment: Elevated PTH with serum calcium > 11 mg/dL at any time after transplantation or serum calcium persistently higher than 10.2 mg/dl one year after transplantation. Patients treated with cinacalcet (n = 46) were compared to patients treated with parathyroidectomy (n = 30). The follow up period was 1 year. Demographic and laboratory data were analyzed. In the cinacalcet group, episodes of rejection and medication tolerance were also analyzed.

Results: PTX controlled the calcemia faster and reached significantly lower levels in the long term; PTX showed significantly higher levels of serum phosphate and returned PTH to normal levels. Cinacalcet, despite of controlling calcium and phosphorus in the long term, did not correct PTH. There was no difference in response to cinacalcet when subgroups were stratified by PTH (≤ 700 pg/ml vs. > 700 pg/ml) or parathyroid gland size ($< 1,0$ cm vs. $> 1,0$ cm). Patients treated with cinacalcet had better renal function. The drug was well tolerated and no rejection episode was detected.

Conclusions: Parathyroidectomy was superior to cinacalcet to correct the metabolic disorders of hyperparathyroidism; however, it was associated with worse renal function in the long term and high incidence of post-surgical hypoparathyroidism. Cinacalcet proved to be a safe and well tolerated drug.

Key words: hyperparathyroidism; hypercalcemia; hypophosphatemia; parathyroidectomy; cinacalcet; renal transplant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Número	Título da Figura	Página
1	Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário	14
2	Hiperparatireoidismo persistente após transplante	17
3	Causa da doença renal crônica – grupo cinacalcete	28
4	Causa da doença renal crônica – grupo paratireoidectomia	28
5	Evolução da calcemia durante o acompanhamento, de acordo com os grupos de estudo	29
6	Evolução da fosfatemia durante o acompanhamento, de acordo com os grupos de estudo	29
7	Evolução do PTH durante o acompanhamento, de acordo com os grupos de estudo	30
8	Parâmetros laboratoriais nos subgrupos estratificados pelo valor do PTH no momento do transplante (até 700 pg/ml vs maior que 700 pg/ml)	34
9	Parâmetros laboratoriais nos subgrupos estratificados pelo tamanho da glândula dominante (até 1,0 cm vs maior que 1,0 cm)	35

LISTA DE TABELAS

Número	Título da Tabela	Página
1	Dados demográficos dos pacientes de estudo de acordo com o grupo	27
2	Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral ósseo dos pacientes estudados, divididos por grupo de tratamento	29
3	Função da glândula paratireoide ao final de 1 ano de tratamento, de acordo com os grupos	30
4	Avaliação por imagem das glândulas paratireoides dos pacientes incluídos, de acordo com o grupo de tratamento	32
5	Parâmetros demográficos e de intervenção dos pacientes tratados com cinacalcete, de acordo com os valores de PTH no momento do transplante	34
6	Dados demográficos dos pacientes antes do tratamento com cinacalcete, divididos em grupos de acordo com o tamanho da glândula principal	35
7	Evolução do cálcio sérico total nos dois grupos ao longo do tempo	46
8	Evolução do fósforo sérico nos dois grupos ao longo do tempo	47
9	Evolução da fosfatase alcalina nos dois grupos ao longo do tempo	48
10	Evolução do PTH nos dois grupos ao longo do tempo	49
11	Evolução do cálcio iônico nos dois grupos ao longo do tempo	50
12	Evolução da creatinina nos dois grupos ao longo do tempo	51
13	Clearance de creatinina nos dois grupos em D0 e M12	52
14	Evolução do cálcio sérico nos dois subgrupos (PTH) em um ano	53
15	Evolução do fósforo sérico nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano	54
16	Evolução da fosfatase alcalina nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano	54
17	Evolução do cálcio iônico nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano	55
18	Evolução da creatinina nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano	56
19	Clearance de creatinina nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano	56
20	Evolução do cálcio sérico nos dois subgrupos (glândula) ao longo de um ano	57
21	Evolução do fósforo sérico nos dois subgrupos (glândula) ao longo de um ano	58
22	Evolução da fosfatase alcalina nos dois subgrupos (glândula) ao longo de um ano	58
23	Evolução do PTH nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano	59
24	Evolução do cálcio iônico nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano	60
25	Evolução da creatinina sérica nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano	60
26	Clearance de creatinina nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos e Tecidos.

Ca – cálcio sérico.

Cai – cálcio iônico.

CIN – cinacalcete.

CKDEPI – chronic kidney disease epidemiology collaboration.

ClCr – clearance de creatinina.

Cr – creatinina.

DP – desvio padrão.

DRC – doença renal crônica.

DRP – doença renal policística.

D0 – dia zero (baseline, momento do início do tratamento).

Falc – fosfatase alcalina.

FGF-23 – fibroblast growth factor 23.

HPT – hiperparatireoidismo.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

HAS – hipertensão arterial sistêmica.

HD – hemodiálise.

IGF-1 – insulin growth factor-1.

IRA – insuficiência renal aguda.

KDIGO – kidney disease improving global outcomes.

MÁX – valor máximo.

MIN – valor mínimo.

M1 – mês um.

M3 – mês três.

M6 – mês seis.

M12 – mês doze.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

Pi – fósforo sérico.

PTH – paratormônio.

PTX – paratireoidectomia.

RANKL – ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B.

TRS – terapia renal substitutiva.

TX – transplante.

USG – ultrassom.

UTI – unidade de terapia intensiva.

VIT D – vitamina D.

SUMÁRIO

1. Introdução	13
1.1 - Epidemiologia da doença renal crônica	13
1.2 – Hiperparatireoidismo e sua evolução após o transplante	13
1.3 – Hiperparatireoidismo persistente após transplante e suas consequências	16
1.4 – Tratamento do hiperparatireoidismo persistente	19
2. Objetivos	22
3. Pacientes e Métodos	23
4. Resultados	27
5. Discussão	36
6. Conclusão	45
7. Análise Estatística	46
8. Referências	62
9. Anexos	72

1. INTRODUÇÃO:

1.1 – Epidemiologia da doença renal crônica.

A doença renal crônica afeta aproximadamente 10% da população mundial segundo dados da Organização Mundial de Saúde – OMS (1).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira em julho/2015 era de aproximadamente 206 milhões de indivíduos, o que nos permite estimar uma prevalência de 20 milhões de renais crônicos em nosso meio (2).

Como se trata de uma doença pouco sintomática em suas fases iniciais, acredita-se que a maioria desses pacientes não tenham sequer o diagnóstico de sua condição. Esses doentes só serão identificados como portadores de doença renal crônica (DRC) nas fases mais avançadas da doença ou até mesmo quando já houver demanda por terapia renal substitutiva (TRS).

Segundo o último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, datado de dezembro de 2016, o Brasil tem um total de 122.825 pacientes em terapia de substituição renal, com mortalidade anual de 18,2% nessa população (foram 22.337 óbitos em diálise durante o ano de 2016) (3).

Dos pacientes em TRS, estão inscritos em fila de espera para transplante renal um total de 21.264 pacientes, apenas 17% do total de pacientes dialíticos. Ingressam na lista aproximadamente 13.000 pacientes por ano e a mortalidade em lista de espera é de 4,7% ao ano (segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos e Tecidos, ABTO, em seu registro anual de dezembro/2016) (4).

O Brasil realizou 5.492 transplantes renais no ano de 2016, um número bem abaixo da necessidade estimada de 12.000 transplantes/ano para zerar a lista de espera por um rim.

O panorama supra citado favorece a longa permanência em diálise até que o paciente consiga um transplante.

1.2 – Hiperparatireoidismo secundário e sua evolução após o transplante.

Uma das principais complicações da doença renal crônica é o hiperparatireoidismo (HPT) secundário. Ele é causado pelo aumento da secreção de paratormônio (PTH) na tentativa de corrigir as alterações metabólicas decorrentes da perda progressiva da função renal, como a queda nos níveis séricos de vitamina D, que resulta em hipocalcemia, e a diminuição na excreção de fósforo, que resulta em hiperfosfatemia. [Figura 1].

Com a progressão da doença renal crônica, a crescente demanda funcional por paratormônio leva à transformações morfológicas no tecido paratireoide, incluindo hiperplasia glandular e formação de adenomas. A estimulação contínua do tecido paratireoide induz anormalidades como a diminuição na expressão dos receptores de vitamina D e receptores cálcio-sensível, resultando em perda da auto-regulação do PTH dependente do cálcio (5).

A elevação persistente do PTH é responsável pela doença óssea da insuficiência renal crônica e por aumentar a morbimortalidade cardiovascular através de rápida progressão da aterosclerose e de calcificações vasculares ectópicas.

A doença mineral óssea tem início precoce na DRC e piora progressivamente até a sua fase terminal (6). Em sua forma mais severa é caracterizada por hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de vitamina D, elevação do PTH e do FGF-23 (*fibroblast growth factor 23* / fator de crescimento fibroblástico 23), aumentando o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, fratura e morte (7-13).

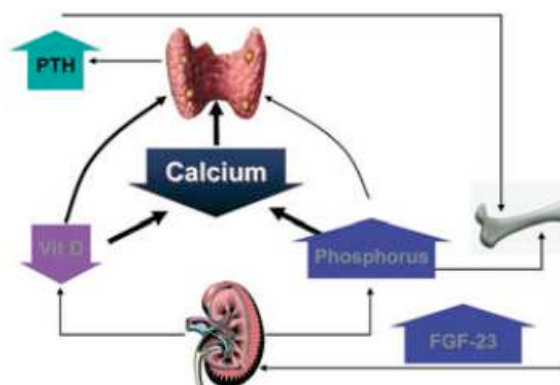


Figura 1 – Fisiopatologia do HPT secundário (adaptado de Copley e colaboradores) (14)

O transplante renal é o tratamento de escolha para os pacientes com DRC em estágio terminal pois é capaz de reverter muitas das complicações da doença renal, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente. Com a otimização dos esquemas imunossupressores, as taxas de sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro, quinto e

décimo ano após o transplante são respectivamente maior que 90%, maior que 70% e maior que 50% (15-17).

Diante desse cenário, de aumento da sobrevida do enxerto renal, novos desafios surgiram na prática clínica. O foco de atenção passou a ser a prevenção e o manejo adequado das complicações crônicas mais comuns nesse período: a doença cardiovascular e as fraturas secundárias a doença óssea.

A progressão da doença óssea após o transplante depende do grau de osteodistrofia renal pré-existente, do esquema imunossupressor utilizado e da função renal atingida pelo enxerto. Sabe-se que a disfunção crônica do enxerto contribui para a doença óssea da mesma forma que a doença renal crônica prévia ao transplante.

A osteodistrofia renal na doença renal crônica é classificada em quatro grupos:

I. Doença óssea do hiperparatireoidismo – caracterizada por *turnover* ósseo aumentado, trabéculas ósseas irregularmente formadas mostrando numerosos focos de remodelamento anormal e um elevado número de células ósseas com arranjo e forma irregulares. De forma oposta, a osteodistrofia renal de baixo *turnover* é caracterizada por profunda diminuição nos focos de remodelamento ativo. Podem ser (II e III):

II. Osteomalácia – caracterizada por acúmulo de matriz não mineralizada (a diminuição da mineralização é mais pronunciada que a inibição do depósito de colágeno).

III. Doença Óssea Adinâmica – a redução da mineralização é paralela à diminuição na formação óssea. Caracterizada pela presença de pouco tecido osteóide e de poucos osteoblastos. Osteoclastos estão presentes em quantidade variável.

IV. Osteodistrofia Renal Mista – causada por mineralização óssea defeituosa, com ou sem formação óssea aumentada e com aumento da atividade do PTH no osso. Existe aumento do número de osteoclastos e de focos de remodelamento heterogêneos.

A prevalência desses subgrupos de doença óssea após o transplante é incerta pois existem poucos dados de biópsia óssea na população de transplantados renais. Os poucos estudos disponíveis apresentam resultados conflitantes pelo pequeno número de pacientes e pelo fato das biópsias serem realizadas em diferentes tempos pós-transplante.

Em relação à terapia imunossupressora, as drogas mais relacionadas com a progressão da doença óssea pós-transplante são os corticoides e os inibidores da calcineurina.

O uso crônico dos corticoides está relacionado ao desenvolvimento de osteoporose. Nos primeiros 6 meses após o transplante, ocorre uma rápida perda óssea secundária ao corticoide, induzindo aceleração no remodelamento do osso esponjoso (18). Os esteroides inibem a formação óssea por reduzir a proliferação osteoblástica, a sua função

(redução dos níveis de colágeno tipo 1, IGF-1 e osteocalcina) e a sua sobrevivência (indução de apoptose) (19). Outros efeitos do corticoide incluem: a promoção da osteoclastogênese, pelo aumento dos níveis de RANKL (20); a diminuição na absorção intestinal de cálcio e aumento na excreção renal, favorecendo um balanço negativo, associado ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo persistente (20-22). Os efeitos são dose-dependente, ou seja, quanto maior a dose acumulada, maior o efeito deletério sobre o metabolismo ósseo.

Os corticoides também estão associados com osteonecrose, mais comum na cabeça do fêmur. O mecanismo causal implicado é a indução de diferenciação das *stem cells* mesenquimais para adipócitos, levando ao aumento da pressão intra-óssea e colapso dos sinusóides da medula, gerando isquemia e necrose (23).

Os inibidores da calcineurina, como o tacrolimus e a ciclosporina, têm associação com desenvolvimento de osteoporose (24, 25). Nenhum estudo mostrou aumento da incidência de fraturas em humanos e os dados disponíveis são de modelos animais livres da influência de corticoide (26, 27). O efeito vasoconstritor dos inibidores da calcineurina também está associado com o desenvolvimento de osteonecrose. Ocorre aumento da pressão intra-óssea pela vasoconstrição, com diminuição do suprimento vascular, síndrome compartimental óssea, edema da medula marrom, dor limitante e finalmente necrose (28).

1.3 – Hiperparatireoidismo persistente após transplante e suas consequências.

O transplante renal bem sucedido pode reverter o HPT secundário (29). A principal redução dos níveis de PTH ocorre nos primeiros três meses após o transplante, com queda mais lenta e gradual até o final do primeiro ano (30-32). Porém, apesar da normalização da função renal, 20 a 50% dos pacientes ainda apresentam HPT persistente ou terciário ao final do primeiro ano, com menores chances de reversão espontânea. Esse fato é explicado pela hiperplasia irreversível da paratireoide, com involução incompleta da glândula (14, 30, 31, 33, 34), aumentando o risco para disfunção do enxerto renal no longo prazo (35-37).

A fisiopatologia do hiperparatireoidismo persistente parece estar relacionada à hiperplasia prévia das glândulas paratireoides associado a disfunção parcial do enxerto renal. As glândulas hiperplasiadas não respondem aos mecanismos de *feedback* inibitório tradicionais devido a diminuição na expressão dos receptores de vitamina D e receptores cálcio-sensível. Esse fato gera resistência ao cálcio, principal mecanismo de controle da produção do PTH (38, 39). São necessários maiores níveis de calcemia para bloquear a

produção do PTH (32, 40-44). A restauração da expressão dos receptores de vitamina D e cálcio-sensível após o transplante, com regressão do tamanho da glândula, só é esperado em glândulas não hiperplasiadas (45).

As células da glândula paratireoide tem longa sobrevida, de aproximadamente 20 anos, e por isso a glândula tem taxa de renovação celular baixa, de 5 a 10% ao ano. Esse fato explica a queda lenta no PTH após o transplante e porque os pacientes com PTH mais elevado no pré transplante provavelmente experimentarão HPT persistente após o transplante (46).

Vinte a 30% dos pacientes têm glândulas paratireoides resistentes ao *feedback* inibitório mesmo após vários anos do transplante e o aumento persistente do PTH leva a hipercalcemia, hipofosfatemia, calcificação e disfunção do enxerto, perda de massa óssea, risco aumentado para fraturas, calcificações vasculares e aumento no risco de eventos cardiovasculares (30, 36, 37, 47-50).

Os principais fatores de risco descritos para persistência do HPT são: maior tempo em diálise, maior gravidade do HPT pré transplante (níveis mais elevados de PTH), hiperfosfatemia persistente, produto cálcio-fósforo maior que 55, uso prévio de cinacalcete, disfunção do enxerto renal e deficiência de vitamina D (47, 51-53).

Após o transplante, num ambiente com excesso de PTH e na presença de um rim funcionante, ocorrem novas alterações no metabolismo mineral-ósseo, principalmente hipofosfatemia e hipercalcemia, que pode levar a piora da função do enxerto e aumento do risco cardiovascular e de fraturas (29, 54, 55). [Figura 2].

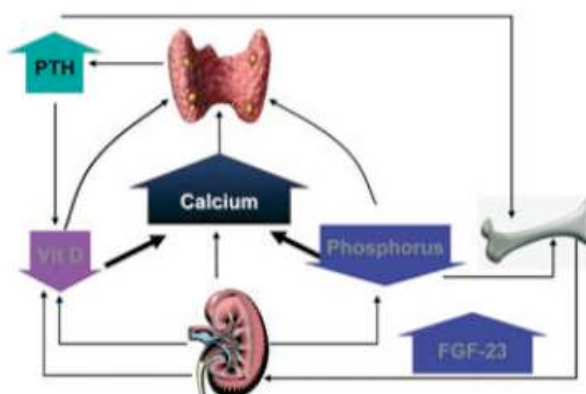


Figura 2 – Hiperparatireoidismo persistente após transplante (adaptado de Copley e colaboradores) (14)

Após o transplante, com a suspensão dos quelantes de fósforo à base de cálcio e dos análogos da vitamina D, cerca de 40% dos pacientes apresentarão hipocalcemia

transitória (56). Após esse período, 66% dos pacientes apresentarão hipercalcemia durante os três primeiros meses, com reversão em 6 a 8 meses na maioria dos casos (30, 33, 57-60). A hipercalcemia persiste em 42% dos pacientes ao final do primeiro ano de transplante, em 12% no período entre 1 e 5 anos de transplante e em 13% dos pacientes com mais de 5 anos de transplante (61).

O aumento persistente do PTH leva a hipercalcemia por aumento na reabsorção tubular do cálcio, aumento na absorção intestinal do cálcio e por aumento na reabsorção óssea. Além disso, o PTH diminui a atividade do co-transportador Na-Pi no túbulo proximal, diminuindo a reabsorção do fósforo e levando a fosfatúria (62).

A hipofosfatemia está presente em 93% dos pacientes na quinta semana após um transplante renal bem sucedido (63-65). Contudo, menos de 5% dos pacientes terão hipofosfatemia após o primeiro ano de transplante (66). A etiologia da hipofosfatemia é multifatorial: excesso de PTH (hormônio fosfatúrico), disfunção tubular proximal do enxerto, hipersensibilidade tubular aos efeitos do PTH, excesso de FGF-23 e diminuição da absorção intestinal (67). Além disso, a denervação renal parece contribuir na gênese da hipofosfatemia pós-transplante (68-71).

O hiperparatireoidismo persistente é, como mencionado anteriormente, uma complicação comum no período pós-transplante e a literatura médica apresenta dados sólidos sobre a importância do seu reconhecimento e tratamento adequado. Pacientes não tratados terão pior prognóstico, tanto para o paciente (maior ocorrência de doença cardiovascular e fraturas) como para o enxerto (microcalcificação intersticial).

A doença óssea da DRC persiste após o transplante e está relacionada com a função do enxerto (52). O hiperparatireoidismo persistente está associado com maior risco de desenvolvimento de osteoporose (72) e fraturas (50).

Nos primeiros cinco anos que se seguem ao transplante renal, 22,5% dos pacientes sofrerão algum tipo de fratura, uma taxa quatro vezes maior que a população geral (73). O risco de fratura permanece elevado até o paciente completar dez anos do transplante, quando então o risco reduz para nível duas vezes maior que na população geral.

Comparado aos pacientes com DRC que continuam em diálise, o risco de fratura é 34% maior para os transplantados nos 3 primeiros anos pós transplante e, após esse período, o risco torna-se maior para a população que permaneceu em diálise (74). Esses dados podem ser justificados pela perda de massa óssea que se segue ao transplante, provavelmente causada pelo uso de altas doses de corticoide. Nos primeiros 6 meses do transplante, a perda de massa

óssea é de 5,5 a 9,5%, com desaceleração entre 6 e 12 meses, com perda de 2,6 a 8,2% da massa óssea, período concomitante à manutenção de doses menores de corticoide (53).

A hipercalcemia é fator de risco independente para perda do enxerto e mortalidade pós-transplante (75). Tanto a hipercalcemia como a hipercalcúria são deletérias ao enxerto renal e estão associadas a piora de função por vasoconstrição ou calcificação túbulo-intersticial (76, 77), com risco elevado para disfunção e perda do enxerto (36, 78).

Além disso, a hipercalcemia sustentada parece estar associada com progressão da aterosclerose e calcificação vascular ectópica, com maior risco de calcificação das artérias coronárias, aumentando assim a mortalidade por causa cardiovascular. Esse fato cresce em importância quando lembramos que a doença cardiovascular é a principal causa de morte após o transplante, com taxas de óbito por doença isquêmica do coração cinco vezes maior entre os transplantados comparados à população geral (79).

Em resumo, o hiperparatireoidismo sem resolução espontânea e sem tratamento adequado está relacionado com piora da doença óssea e risco aumentado de fraturas, aumento da mortalidade cardiovascular por progressão da calcificação vascular ectópica, piora da função renal por depleção de volume, vasoconstrição e calcificação túbulo-intersticial e pior sobrevida do enxerto renal (78, 80-82).

1.4 – Tratamento do hiperparatireoidismo persistente.

As opções terapêuticas para o manejo do hiperparatireoidismo persistente são limitadas. Historicamente, a única opção disponível era o tratamento cirúrgico (paratireoidectomia – PTX). Porém, a partir de 2004, surgiram os primeiros relatos do uso de agentes calcimiméticos para tentar controlar os distúrbios metabólicos persistentes associados ao HPT pós-transplante. O foco do tratamento deve ser a correção da hipercalcemia e da hipofosfatemia e a redução do PTH ao alvo esperado para a função atingida pelo enxerto renal.

Uma estratégia terapêutica adjuvante consiste em minimizar a exposição aos corticoides nos pacientes com osteopenia ou osteoporose. A suspensão do corticoide no momento da alta hospitalar reduziu em 31% o risco de fraturas durante os anos subsequentes em um estudo controlado (83).

Na ausência de hipercalcemia grave, pode-se apenas observar a evolução dos parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral-ósseo, aguardando uma possível reversão espontânea do hiperparatireoidismo após o transplante. Como parte do tratamento

conservador, pode-se usar diuréticos de alça na tentativa de controlar a calcemia. Além disso, compostos de fósforo podem ser prescritos para correção da hipofosfatemia. Essas medidas podem levar a uma melhora laboratorial transitória, porém não apresentam eficácia comprovada no longo prazo.

No serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas da Unicamp, indicamos intervenção específica nas seguintes situações: hipercalcemia grave, definida como níveis séricos de cálcio $> 11,0$ mg/dl, independentemente do tempo de transplante; hipercalcemia persistente por tempo superior a 1 ano após o transplante ou se houver hipercalcemia sintomática, incluindo a piora da função do enxerto renal.

Em relação ao tratamento cirúrgico (PTX), trata-se de um procedimento seguro, com baixo risco de complicações para o paciente e enxerto renal. As principais complicações descritas são: hipocalcemia transitória ou permanente (hipoparatiroidismo), recorrência ou persistência de hiperparatiroidismo em 10-20% dos pacientes tratados, síndrome de “fome óssea” (hipocalcemia aguda grave e de difícil manejo), lesão do nervo recorrente com paralisia de corda vocal e rouquidão, hematoma e infecção do sítio cirúrgico, pneumonia e piora transitória da função renal (84, 85).

Não há consenso sobre o melhor momento para a intervenção cirúrgica, se durante o primeiro ano ou após o primeiro ano do transplante (30, 86, 87). Também não há consenso sobre a melhor técnica cirúrgica a ser realizada e a escolha deve ser individualizada pelas características das glândulas do paciente e pela experiência do cirurgião. As técnicas mais utilizadas são PTX total com auto-implante e a PTX parcial.

Na PTX total, o cirurgião remove todo o tecido paratireoideano do paciente, independentemente de seu aspecto macroscópico. Para tentar preservar a função da glândula, uma das paratireoides ressecadas é então fragmentada e uma pequena fração desse tecido paratireoideano é implantada no paciente. O local mais comumente utilizado para o implante é a musculatura dos membros superiores, deltóide ou músculos do antebraço, pois são locais de fácil acesso para re-exploração e abundante vascularização. Como consequência da remoção de todo o tecido paratireoideano, a incidência de hipoparatiroidismo pós-procedimento é alta (88).

Na PTX subtotal, o cirurgião, auxiliado por exames radiológicos, remove apenas o tecido paratireoideano hiperplasiado, preservando as glândulas paratireoides com aspecto macroscópico normal. Com essa estratégia, a incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico é menor; porém há maior incidência de doença persistente comparada à técnica total. Nessa situação, a re-exploração cirúrgica é dificultada pela aderência dos tecidos cervicais (88).

Existem relatos na literatura de ganhos adicionais com a escolha pela PTX, como melhora no controle da pressão arterial e da dislipidemia (89).

Na prática clínica diária encontramos dificuldades para indicar a cirurgia devido à grande demanda pelo procedimento. Além disso, poucos centros oferecem o tratamento.

Introduzido há relativamente pouco tempo como alternativa para o tratamento da hipercalcemia decorrente do hiperparatireoidismo persistente pós transplante renal, o uso do cinacalcete já estava bem estabelecido nos pacientes renais crônicos em terapia renal substitutiva com hiperparatireoidismo secundário grave (90).

O cloridrato de cinacalcete aumenta a sensibilidade ao cálcio do receptor cálcio-sensível na glândula paratireoide, suprimindo dessa maneira a produção do PTH (91). Seu efeito colateral mais comum é intolerância do trato gastrointestinal, com náuseas, vômitos e diarreia. Outros efeitos colaterais comuns são tontura, vertigem, edema e aumento das transaminases (92).

Estudos anteriores mostraram que o cinacalcete reduziu os níveis de PTH em 22 a 50% nos pacientes com HPT moderado a grave, mantendo os níveis de fósforo estáveis ou com discreto aumento. Hipocalcemia foi descrita em apenas 8 a 10% dos pacientes tratados com a droga (93-103). Em linhas gerais, o uso do cinacalcete em pacientes transplantados renais mostrou controle adequado do cálcio, com melhora simultânea na fosfatemia e do nível sérico do PTH (104-106).

Deve-se ter atenção especial na prescrição de doses elevadas de cinacalcete pois, ao atuar também nos receptores cálcio-sensível localizados na alça de Henle, promove calciúria com potencial para causar nefrocalcinose e nefrolitíase (93).

Não há relato de interação com os principais imunossupressores usados na prática clínica (94, 98-100) e a função renal parece não sofrer alteração (104).

Alguns pacientes apresentaram recorrência da hipercalcemia e elevação do PTH após a suspensão do cinacalcete, colocando em dúvida se a medicação realmente age no sentido de reverter o processo causal do hiperparatireoidismo; fato é que a droga não causa involução da glândula hiperplásica (107).

Frente a todos os dados acima expostos, o presente estudo foi desenhado para demonstrar a experiência do nosso serviço no manejo do hiperparatireoidismo persistente bem como comparar as duas modalidades terapêuticas disponíveis, PTX e cinacalcete, quanto à eficácia, tolerância, fatores preditores de resposta e impacto sobre a função renal do paciente.

2. OBJETIVOS:

2.1 - Objetivo geral:

Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento do hiperparatireoidismo persistente pós-transplante renal com cinacalcete.

2.2 - Objetivos específicos:

- a. avaliar a eficácia do cinacalcete no controle das alterações do metabolismo mineral-ósseo: hipercalcemia, hipofosfatemia e níveis de PTH;
- b. avaliar a tolerância ao cinacalcete quanto aos possíveis efeitos colaterais;
- c. identificar possíveis fatores preditores para resposta insuficiente ao cinacalcete;
- d. avaliar o impacto do uso do cinacalcete sobre a função do enxerto renal;
- e. avaliar a ocorrência de episódios de rejeição aguda após o início do uso do cinacalcete;
- f. comparar os resultados do tratamento com cinacalcete a uma série histórica de pacientes submetidos à paratireoidectomia.

3. PACIENTES E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo retrospectivo de centro único (serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP), baseado na revisão de registros médicos de pacientes transplantados renais adultos que evoluíram com hiperparatireoidismo persistente e hipercalcemia após o transplante renal.

O grupo estudado foi submetido a tratamento clínico com cloridrato de cinacalcete; para o grupo controle histórico, foram selecionados pacientes com os mesmos critérios de inclusão porém tratados cirurgicamente (paratireoidectomia).

3.1 - Critérios de inclusão e tratamento.

- a) receptor de transplante renal exclusivo no serviço de transplante renal do HC/UNICAMP no período de 1999 a 2016;
- b) idade > 18 anos;
- c) PTH persistentemente acima de 65 pg/ml após 1 ano de transplante;
- d) cálcio sérico > 11 mg/dl a qualquer tempo após o transplante ou;
- e) cálcio sérico persistentemente acima de 10,2 mg/dl ou cálcio iônico persistentemente acima de 1,29 mmol/L após o primeiro ano de transplante;
- f) hipercalcemia sintomática (poliúria, polidipsia, anorexia, náuseas, constipação, dificuldade de concentração, fraqueza, confusão, estupor, coma) ou piora da função do enxerto atribuída à hipercalcemia;
- g) ter pelo menos 1 ano de acompanhamento após intervenção específica (cinacalcete ou PTX).

3.2 – Critérios de exclusão.

- a) para o grupo cinacalcete: pacientes em tratamento com menos de 1 ano de seguimento após o início da medicação.
- b) para o grupo paratireoidectomia: pacientes paratireoidectomizados antes do transplante.

3.3 – Grupos.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram divididos em 2 grupos:

- grupo paratireoidectomia (PTX) – pacientes submetidos a paratireoidectomia após o transplante renal.
- grupo cinacalcete (CIN) - pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete após o transplante renal.

3.4 - Coleta de dados.

A partir dos prontuários médicos e do banco de dados do programa de transplante renal foram coletadas as seguintes informações:

- a) demográficos: idade, sexo, raça, causa da doença renal crônica, tempo em terapia renal substitutiva, tipo de doador, tempo desde o transplante até o início do tratamento específico.
- b) radiológicos: número de glândulas visibilizadas ao ultrassom (USG) cervical e cintilografia das paratireóides; taxa de concordância entre os exames; tamanho das glândulas, mensurado por um e/ou outro método.
- c) Laboratoriais:
 - c1) pré-tratamento (cinacalcete ou paratireoidectomia): valores evolutivos de PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e creatinina séricos no momento do transplante e no momento da intervenção (início da medicação ou dia da cirurgia).
 - c2) durante o tratamento com cinacalcete: valores evolutivos de PTH, cálcio, cálcio iônico, fósforo, fosfatase alcalina e creatinina séricos nos tempos zero, mês um, mês três, mês seis e mês doze.
 - c3) após a paratireoidectomia: valores evolutivos de PTH, cálcio, cálcio iônico, fósforo, fosfatase alcalina e creatinina séricos nos tempos zero, mês um, mês três, mês seis e mês doze.
- d) Estimativa da função renal de cada paciente ao longo do tratamento pela fórmula CKDEPI (108), levando-se em conta as seguintes variáveis: creatinina sérica, idade, raça e gênero.
- e) Clínicos: tolerância ao medicamento bem como os efeitos colaterais relatados, causa da interrupção (quando houver), dose utilizada do cinacalcete, função da

glândula paratireóide após paratireoidectomia, necessidade de suplementação com calcitriol e cálcio.

Os dados coletados foram inseridos em planilhas do Excel para análise descritiva e estatística posterior.

Os exames laboratoriais foram realizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp. Os valores de normalidade para os testes, bem como a metodologia utilizada para sua análise, estão descritos a seguir:

- cálcio sérico: método colorimétrico, valor de referência: 8,8 a 10,2 mg/dl;
- fósforo sérico: método fotométrico, valor de referência: 2,5 a 4,5 mg/dl;
- cálcio iônico: potenciometria, valor de referência: 1,15 a 1,29 mmol/L;
- fosfatase alcalina: método cinético-enzimático, valor de referência 30 a 120 U/L;
- paratormônio (PTH): método de eletroquimioluminescência, valor de referência 15 a 65 pg/ml;
- creatinina sérica: método cinético-enzimático de Jaffé, valor de referência 0,66 a 1,09 mg/dl para pacientes do sexo feminino e 0,84 a 1,30 mg/dl para pacientes do sexo masculino.

Exames de imagem:

O protocolo utilizado na realização da cintilografia de paratireoides está descrito a seguir: imagens estáticas na projeção anterior da região cervical e do tórax foram obtidas 5 minutos e 2 horas após a injeção venosa de sestamibi-99mTc. Foram também adquiridas imagens tomográficas (SPECT/CT) da região cérvico-torácica 2 horas após a injeção venosa do radiofármaco. As imagens geradas foram interpretadas e laudadas pelo serviço de medicina nuclear do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

3.5 - Análise estatística.

As variáveis numéricas foram expressas com valores de média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo.

Para comparação das variáveis numéricas (idade, tempo em diálise, tempo entre o transplante e a intervenção) foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para comparação das variáveis entre os tempos e entre os grupos foi utilizada ANOVA para medidas repetidas. Os dados foram transformados em postos (ranks) devido a ausência de distribuição normal.

O nível de significância adotado para este estudo foi de 5% ($p < 0,05$).

Para análise estatística foi utilizado o software SAS for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4.

4. RESULTADOS:

4.1 – Demográficos.

A partir da análise dos prontuários médicos de pacientes transplantados renais entre 1999 e 2016, foram selecionados 101 pacientes. Destes, 56 estavam em tratamento com cinacalcete e 45 tinham histórico de paratireoidectomia. Foram excluídos 10 pacientes do grupo cinacalcete (pois ainda não tinham 1 ano completo de tratamento) e 15 pacientes do grupo paratireoidectomia (pois foram submetidos a PTX anteriormente ao transplante). Restaram para estudo 76 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, sendo 46 para o grupo cinacalcete e 30 para o grupo paratireoidectomia.

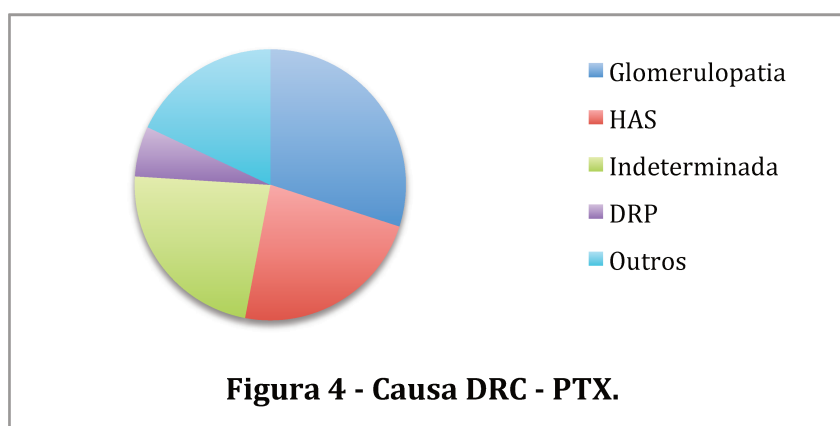
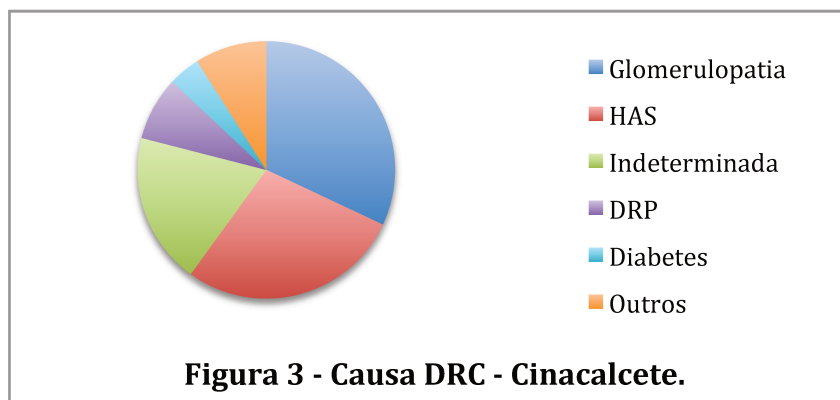
A análise dos dados demográficos mostrou que os dois grupos eram semelhantes em relação a idade, gênero, raça, tempo e modalidade de tratamento dialítico, com predomínio de hemodiálise. A única diferença observada entre os grupos foi em relação ao tipo de doador. Enquanto no grupo cinacalcete todos os pacientes receberam rim de doador falecido, no grupo paratireoidectomia 14% eram receptores de rim de doador vivo ($p < 0,05$). O tempo médio entre o transplante e a intervenção (medicamentosa ou cirúrgica) foi superior a 3 anos. [Tabela 1].

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes de estudo de acordo com o grupo.

	Cinacalcete	PTX	p
Número de pacientes	46	30	
Idade (anos)	50 ± 11	47 ± 9	0,32
Raça branca	60%	70%	0,18
Sexo masculino	58%	50%	0,32
Tempo TRS (meses)	67 ± 34	78 ± 35	0,37
Tipo TRS (hemodiálise)	98%	97%	0,87
Tipo de doador (falecido)	100%	86%	< 0,001
Tempo entre tx e intervenção (meses)	37 ± 40	38 ± 31	0,18

TRS- terapia renal substitutiva; tx- transplante.

Os dois grupos também foram comparáveis em relação a doença renal primária, com predomínio de glomerulopatias (32% no grupo cinacalcete e 30% no grupo PTX) e hipertensão arterial sistêmica (28% e 23% respectivamente) em ambos os grupos. [Figuras 3 e 4].



4.2 – Comparação dos parâmetros laboratoriais entre o grupo cinacalcete e o grupo controle – paratireoidectomia (PTX).

A avaliação dos parâmetros de eficácia do tratamento, considerando a normalização dos níveis de cálcio, fósforo e paratormônio, mostrou que o grupo PTX apresentou recuperação mais precoce dos níveis séricos de cálcio e fósforo, atingindo os valores de normalidade 1 mês após a cirurgia. Para o grupo cinacalcete, apesar da redução significativa inicial dos níveis de cálcio e elevação da fosfatemia, a resposta foi mais lenta, com valores de calcemia normais apenas a partir do sexto mês de tratamento. [Tabela 2; Figuras 5, 6, 7].

A taxa de normocalcemia atingida pelo grupo cinacalcete ao final de 1 ano de seguimento foi 74% contra 92% do grupo paratireoidectomia e a taxa de normofosfatemia foi respectivamente 74% e 96%.

Tabela 2 - Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral ósseo dos pacientes estudados, divididos por grupo de tratamento.

Variável	Cinacalcete				Paratireoidectomia			
	Baseline	Mês 1	Mês 6	Mês 12	Baseline	Mês 1	Mês 6	Mês 12
Calcio (mg/dl)	11,3 ± 0,7	10,4 ± 0,9 ^{a,b}	10,1 ± 0,8 ^{a,b}	9,7 ± 0,8 ^{a,b}	11,1 ± 1,1	9,3 ± 1,4 ^a	9,3 ± 1,7 ^a	9,1 ± 1,2 ^a
Fósforo (mg/dl)	2,4 ± 0,6	2,7 ± 0,5 ^a	2,8 ± 0,5 ^a	2,9 ± 0,5 ^a	2,8 ± 0,7	3,5 ± 1,1 ^{a,b}	3,7 ± 0,9 ^{a,b}	3,8 ± 1,0 ^{a,b}
PTH (pg/ml)	287 ± 160	244 ± 115 ^b	228 ± 133 ^{a,b}	197 ± 97 ^{a,b}	366 ± 144 ^b	34 ± 51 ^a	47 ± 52 ^a	45 ± 51 ^a
Fosfatase alcalina (U/L)	108 ± 52	102 ± 52	97 ± 49 ^a	91 ± 39 ^a	237 ± 375	182 ± 267	132 ± 246 ^{a,b}	115 ± 188 ^a
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 ^b	1,6 ± 0,6 ^b	1,7 ± 0,7 ^{a,b}
Clearance estimado	64 ± 19 ^b			63 ± 18 ^b	52 ± 17			46 ± 17 ^a

a) p < 0,05 versus baseline ; b) p < 0,05 comparação entre os dois grupos no mesmo tempo.

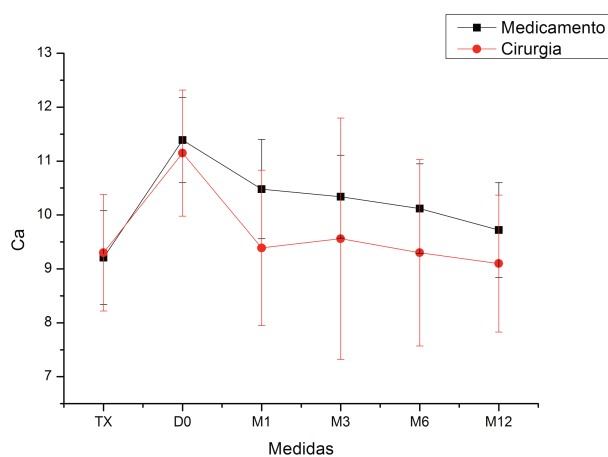


Figura 5. Evolução da calcemia durante o acompanhamento, de acordo com os grupos de estudo.

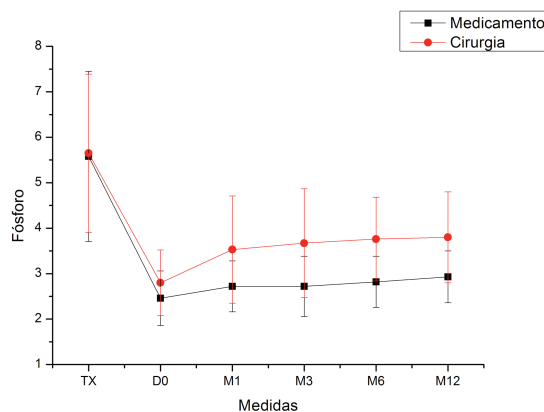


Figura 6. Evolução da fosfatemia durante o acompanhamento, de acordo com os grupos de estudo.

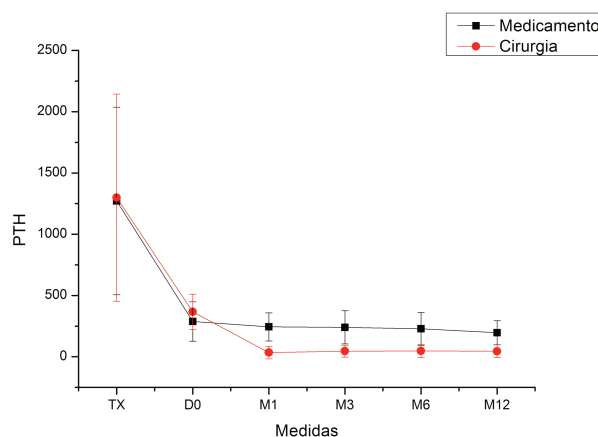


Figura 7. Evolução do PTH durante o acompanhamento, de acordo com os grupos de estudo.

A redução dos níveis de PTH foi significativa no grupo PTX, ocorrendo imediatamente após o procedimento cirúrgico. Para o grupo cinacalcete, entretanto, apesar da redução significativa da calcemia, os níveis de PTH mantiveram-se acima dos valores normais para a maioria dos pacientes estudados. Considerado o valor de normalidade do PTH entre 15 e 65 pg/ml, a função da glândula foi classificada, ao final de 1 ano, em hipoparatiroidismo (PTH < 15 pg/ml), euparatiroidismo (PTH entre 15 e 65 pg/ml) e hiperparatiroidismo (PTH > 65 pg/ml). [Tabela 3].

Tabela 3 - Função da glândula paratireoide ao final de 1 ano de tratamento, de acordo com os grupos.

	Cinacalcete	Paratiroidectomia
Hipoparatiroidismo (PTH < 15 pg/ml)	Zero	33,3%
Euparatiroidismo (15 ≤ PTH ≤ 65 pg/ml)	4,6%	44,4%
Hiperparatiroidismo (PTH > 65 pg/ml)	95,4%	22,3%

4.3 – Resultados específicos – grupo cinacalcete.

Em relação à tolerância ao cinacalcete, foram registrados apenas três interrupções (6%) no uso da medicação devido aos seus efeitos colaterais. Em todos os casos o motivo da interrupção foi intolerância do trato gastrointestinal.

Os principais efeitos colaterais mencionados foram: náuseas (15%), diarreia (6%), vômitos (6%), vertigem (4%) e edema (2%). Todos com baixa incidência na população

estudada e em sua grande maioria foram bem controlados apenas com uso de medicações sintomáticas.

Não foi registrado nenhum episódio de rejeição aguda durante o período de 1 ano de acompanhamento dos pacientes após o início do cinacalcete, tampouco observamos alteração nos níveis séricos dos imunossupressores após o início do medicamento. A função renal dos pacientes tratados permaneceu estável durante todo o período de estudo.

4.4 – Resultados específicos – paratireoidectomia.

De todos os pacientes tratados com cirurgia ($n = 30$), 83% tiveram a ressecção total das glândulas paratireóides associada a reimplante de fragmento de glândula como técnica cirúrgica de escolha. Para os outros 5 pacientes (17%), o método cirúrgico empregado foi a ressecção parcial da glândula, com remoção apenas das glândulas supostamente hiperplasiadas/adenomatosas.

O tempo médio de internação para a intervenção cirúrgica foi de 8 ± 3 dias.

De todos os pacientes operados, apenas 1 caso necessitou de reabordagem cirúrgica pela persistência de níveis elevados de PTH e cálcio no pós-operatório. Mesmo com a reabordagem cirúrgica num segundo momento, não houve sucesso no controle do hiperparatireoidismo desse paciente.

A incidência de hipocalcemia grave (cálcio iônico $< 1,0$ mmol/L) ou sintomática, com necessidade de reposição de cálcio endovenoso em bolus, foi 33%. A incidência de hipoparatiroidismo definitivo pós-procedimento foi 56%.

A taxa de mortalidade ligada à intervenção cirúrgica foi 6,6% (2 pacientes). Um paciente evoluiu com hematoma cervical extenso no pós-operatório precoce com obstrução de vias aéreas e necessidade de cricostomia de urgência, internação prolongada em UTI e posterior óbito por choque séptico. O segundo caso evoluiu a óbito no segundo mês de pós-operatório por causa cardiovascular (acidente vascular cerebral).

Observamos uma incidência de insuficiência renal aguda (IRA) no pós-operatório imediato de 50% (ou 15 pacientes, dos quais apenas 1 necessitou de terapia de substituição renal definitiva). A função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada, foi significativamente menor ao final de 1 ano da intervenção quando comparado ao valor inicial.

4.5 – Avaliação radiológica.

A partir da revisão dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo, conseguimos resgatar dados de exames radiológicos de 45 dos 46 pacientes do grupo cinacalcete e de 21 dos 30 pacientes do grupo paratireoidectomia.

Em relação ao grupo cinacalcete, o número médio de glândulas hiperplasiadas ao exame de ultrassonografia cervical foi 1,30 glândulas/paciente. A mesma população foi estudada pelo método de cintilografia de paratireóides, que revelou um número médio de glândulas hiperplasiadas de 2,00 glândulas/paciente. A taxa de concordância entre os dois exames, ou seja, a porcentagem de pacientes que apresentavam o mesmo número de glândulas hiperplasiadas nos exames de ultrassonografia cervical e cintilografia de paratireóides, foi de apenas 40%. Tomando-se como base apenas o tamanho da maior glândula entre todas as notadamente hiperplasiadas, o tamanho médio da maior glândula no grupo cinacalcete foi de 1,16 cm (maior glândula descrita tinha 2,3 cm).

Em relação ao grupo paratireoidectomia, o número médio de glândulas hiperplasiadas ao exame de ultrassonografia cervical foi 1,77 glândulas/paciente. O resultado observado pelo método de cintilografia de paratireóides foi 1,95 glândulas/paciente. A taxa de concordância entre os dois métodos para o grupo paratireoidectomia foi ligeiramente superior, 50%. O tamanho médio da maior glândula entre todas as glândulas hiperplasiadas nos pacientes do grupo paratireoidectomia foi de 1,30 cm (a maior glândula presente entre os pacientes desse grupo coincidentemente também media 2,3 cm). [Tabela 4].

Tabela 4 - Avaliação por imagem das glândulas paratireóides dos pacientes incluídos, de acordo com o grupo de tratamento.

	Cinacalcete	PTX	<i>p</i>
Número de pacientes	45/46	21/30	
No. glândulas ao ultrassom	1,3 ± 1,03	1,77 ± 0,80	0,03
No. glândulas na cintilografia	2,0 ± 1,12	1,95 ± 0,99	0,84
Concordância entre os exames	40%	50%	
Tamanho médio da maior glândula (cm)	1,16	1,30	

4.6 – Dosagem média de cinacalcete, calcitriol e carbonato de cálcio utilizados para tratamento dos grupos estudados.

A dose média de cinacalcete utilizada foi de 30 mg/dia no início do tratamento e de 60 mg/dia no mês 12.

Para o grupo PTX, foi iniciado a reposição de calcitriol e carbonato de cálcio desde o período de pós operatório imediato, de acordo com o protocolo do programa. A dose

média utilizada no pós-operatório imediato foi de 0,95 mcg/dia de calcitriol associado a 6,1 g/dia de carbonato de cálcio e ao final do mês 12, a dose média caiu para 0,33 mcg/dia de calcitriol associado a 2,75 g/dia de carbonato de cálcio.

4.7 – Análise de subgrupos específicos no grupo tratado com cinacalcete.

Com o objetivo de identificar possíveis fatores preditores para resposta insuficiente ao tratamento com cinacalcete, realizamos duas subanálises, estratificando os pacientes pelos níveis de PTH no momento do transplante e pelo tamanho da glândula paratireóide.

- Sub-análise 1: Níveis de PTH no momento do transplante.

Grupo 1: $PTH \leq 700$ pg/ml e grupo 2: $PTH > 700$ pg/ml.

- Sub-análise 2: Tamanho da maior glândula.

Grupo 3: glândula dominante $< 1,0$ cm e grupo 4: glândula dominante $\geq 1,0$ cm.

4.7.1. Sub-análise 1: Níveis de PTH na ocasião do transplante: $PTH \leq 700$ pg/ml versus $PTH > 700$ pg/ml.

Pacientes com informações disponíveis para análise: $PTH \leq 700$ pg/ml (n=12) e $PTH > 700$ pg/ml (n=27). Os dois grupos foram comparáveis em relação a idade, distribuição por gênero, tempo médio de terapia renal substitutiva pré transplante e tempo pós transplante para intervenção.

Não observamos diferença entre os grupos no tamanho da maior glândula paratireoide ou na dose média de cinacalcete durante o tratamento. [Tabela 5].

Tabela 5 - Parâmetros demográficos e de intervenção dos pacientes tratados com cinacalcete, de acordo com os valores de PTH no momento do transplante.

	PTH $\leq$ 700 pg/ml	PTH $>$ 700 pg/ml	<i>p</i>
Número de pacientes	12	27	
Idade (anos)	49 $\pm$ 10	50 $\pm$ 11	0,7722
Sexo masculino (%)	53%	58%	
Tempo TRS (meses)	62 $\pm$ 31	70 $\pm$ 35	0,4935
Tempo entre tx e intervenção (meses)	27 $\pm$ 23	30 $\pm$ 27	0,8670
Dose média de cinacalcete M12 (mg)	53 $\pm$ 28	65 $\pm$ 29	0,7543
Tamanho da maior glândula (cm)	1,19 $\pm$ 0,54	1,17 $\pm$ 0,45	0,6523

TRS- terapia renal substitutiva; tx - transplante.

A análise dos parâmetros laboratoriais não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, nos valores de cálcio, fósforo ou variação de creatinina. [Figura 8]. A resposta observada foi independente dos valores iniciais de PTH.

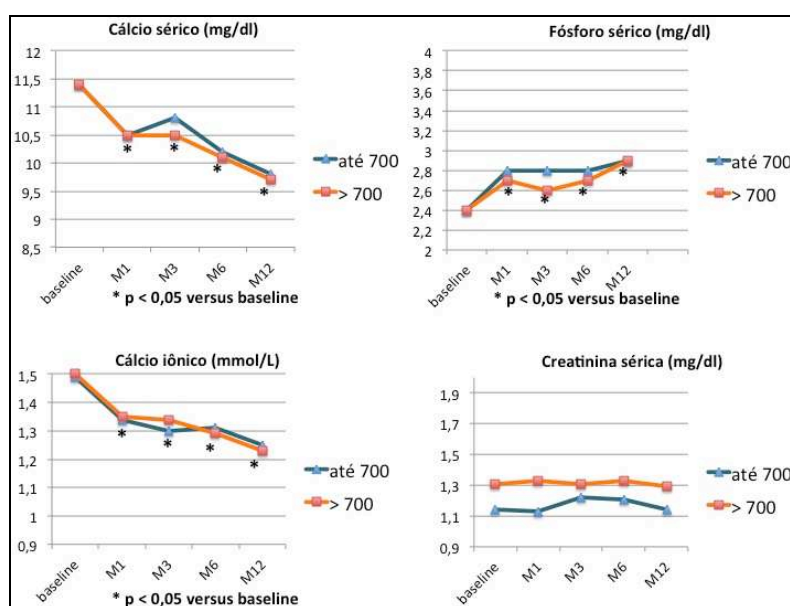


Figura 8 – Parâmetros laboratoriais nos subgrupos estratificados pelo valor do PTH no momento do transplante (até 700 pg/ml vs maior que 700 pg/ml).

4.7.2. Sub-análise 2: Tamanho da glândula paratireoide dominante no início do tratamento com cinacalcete: glândula $<$ 1 cm versus glândula $\geq$ 1 cm.

Pacientes com medida de glândula paratireoide principal, antes do início do tratamento com cinacalcete, disponível para análise: glândula $<$ 1cm (n=15) e glândula $\geq$ 1 cm

(n=21). Os dois grupos foram comparáveis em relação a idade, distribuição por gênero, tempo médio de tratamento dialítico pré transplante e tempo para intervenção pós transplante. Também não houve diferença significativa na dose de cinacalcete utilizada ao final de 1 ano de tratamento. [Tabela 6].

Tabela 6 - Dados demográficos dos pacientes antes do tratamento com cinacalcete, divididos em grupos de acordo com o tamanho da glândula principal.

	Glândula < 1,0 cm	Glândula ≥ 1,0 cm	<i>p</i>
Número de pacientes	15	21	
Idade (anos)	49 ± 11	46 ± 8	0,5412
Sexo masculino (%)	70%	52%	
Tempo TRS (meses)	68 ± 30	72 ± 31	0,7727
Tempo entre tx e intervenção (meses)	32 ± 44	44 ± 42	0,2412
Dose média de cinacalcete M12 (mg)	51 ± 23	65 ± 33	0,6321

TRS- terapia renal substitutiva; tx - transplante.

A análise dos parâmetros laboratoriais não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, nos valores de cálcio, fósforo, PTH ou variação de creatinina. [Figura 9]. A resposta observada foi independente do tamanho da glândula dominante.

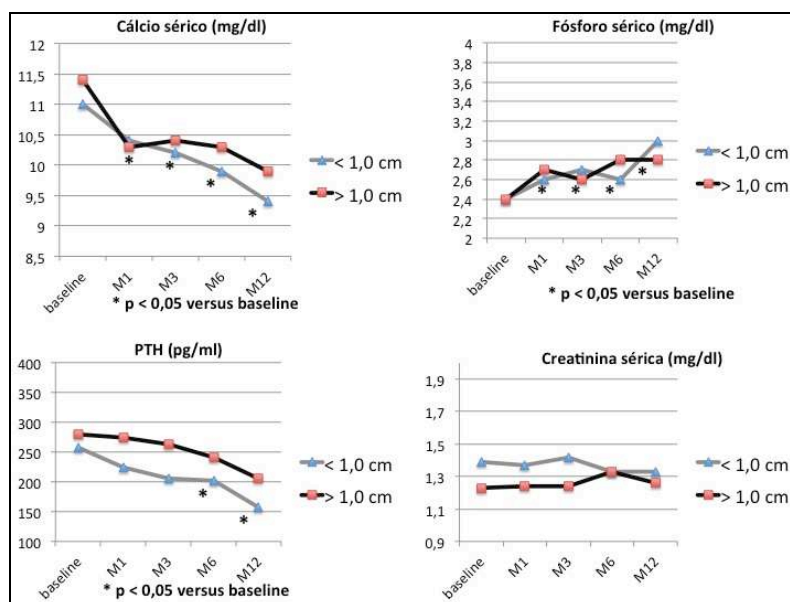


Figura 9 – Parâmetros laboratoriais nos subgrupos estratificados pelo tamanho da glândula dominante (até 1,0 cm vs maior que 1,0 cm).

5. DISCUSSÃO:

O hiperparatireoidismo é uma complicação frequente da doença renal crônica e persiste após um transplante renal bem sucedido em parcela considerável dos pacientes. Segundo o KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), o tratamento do hiperparatireoidismo após o transplante deve ser igual ao tratamento do hiperparatireoidismo pré-transplante, objetivando-se alvos de PTH de acordo com o estágio da doença renal crônica em que o paciente se encontra.

Porém, essa mesma abordagem para os pacientes transplantados possui limitações. Em primeiro lugar, o uso dos análogos da vitamina D em pacientes com PTH elevado e hipercalcemia pode agravar o problema, aumentando ainda mais a calcemia dos pacientes. Em segundo, o uso dos quelantes de fósforo não tem fundamento, já que a maioria dos pacientes se manifesta com hipofosfatemia após o transplante. E por último, não há consenso sobre o melhor momento para a indicação da PTX após o transplante, se precoce (dentro do primeiro ano) ou tardia, após o primeiro ano, esperando-se por reversão espontânea do problema.

O presente estudo demonstrou a eficácia do tratamento com o cinacalcete em uma população de pacientes transplantados renais adultos com hiperparatireoidismo persistente hipercalcêmico.

Em relação à população estudada, os grupos submetidos ao tratamento com cinacalcete e paratireoidectomia (grupo controle) foram comparáveis em relação à idade, diagnóstico de base da insuficiência renal crônica, tempo de terapia de substituição renal prévio ao transplante e tempo entre o transplante e o início do tratamento específico do hiperparatireoidismo. Esse aspecto é importante para interpretação dos resultados encontrados, ainda que o desenho do estudo seja retrospectivo.

O cinacalcete foi bem tolerado pela população do estudo, com poucos casos de descontinuação da droga (6%) e efeitos colaterais leves, sendo os principais os sintomas menores do trato gastrointestinal. Os efeitos colaterais foram bem controlados com as seguintes medidas: prescrição de medicação sintomática para efeito colateral específico (ex: náuseas), divisão da dose diária em duas tomadas e, em último caso, redução da dose do medicamento.

A literatura médica contém muitos relatos de experiência semelhante com a droga, confirmando que o cinacalcete é uma droga bem tolerada a longo prazo, com baixas taxas de

descontinuação (107, 109-112). Apenas um autor reportou maior incidência de descontinuação da droga (16%) e necessidade de tratar esses pacientes com PTX, todos por efeitos colaterais do trato gastrointestinal (113). Em todas as séries de casos descritas, o principal efeito colateral citado é do trato gastrointestinal (107, 111).

Em nosso estudo, não ocorreram episódios de rejeição aguda ao enxerto na população tratada com o cinacalcete, tampouco variação nos níveis séricos basais dos imunossuppressores utilizados pelos pacientes.

Nem todos os estudos que avaliaram a eficácia do cinacalcete em pacientes pós-transplante renal mencionaram possíveis alterações dos níveis séricos dos imunossuppressores ou episódios de rejeição aguda após a introdução da medicação. Apenas dois autores citaram em suas casuísticas a ausência de variação do nível sérico dos imunossuppressores após o início do cinacalcete (112, 113) e nenhum autor fez menção à ocorrência de episódios de rejeição aguda durante o tratamento.

Em relação à técnica cirúrgica da PTX, a mais frequentemente utilizada em nosso serviço foi a PTX total com auto-implante de uma fração das glândulas removidas (83%). Talvez por esse motivo observou-se uma alta incidência de hipoparatiroidismo definitivo (56%) e hipocalcemia grave transitória (33%) em nosso estudo. Evenepoel (114) relatou incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico superior a 50% em sua casuística.

Não há consenso na literatura sobre a melhor técnica a ser adotada, com argumentos favoráveis aos dois métodos (total x subtotal), ambos descritos como efetivos para o tratamento do hiperparatiroidismo.

A técnica total gera maior redução no PTH e tem maior risco de hipoparatiroidismo definitivo e hipocalcemia persistente. A técnica subtotal tem como principal desvantagem um maior risco para persistência ou recorrência da hipercalcemia após o ato cirúrgico (86).

Dulfer e colaboradores, em uma revisão sistemática da literatura, relataram uma taxa de 0% de doença persistente (hipercalcemia mantida no pós-operatório precoce) e 4% de doença recorrente (hipercalcemia após 6 meses da cirurgia) com o uso da técnica total. Já com a técnica subtotal, as taxas de doença persistente e recorrente foram respectivamente 1,3% e 7,6%. A incidência de hipocalcemia transitória reportada nessa revisão foi de 15 a 67% (110). Outro autor relatou incidência de hipocalcemia de 26% em sua casuística (111).

O tempo médio de internação para a cirurgia em nosso serviço foi de 8 dias, bem semelhante à experiência de Meng, 6 dias (84).

Em relação à insuficiência renal aguda no pós-operatório precoce, nossa incidência foi 50%. Apenas 1 paciente dos 15 que tiveram IRA necessitou de terapia definitiva de substituição renal pois já foi para a cirurgia de PTX com disfunção avançada do enxerto renal. O risco de piora da função renal e perda definitiva do enxerto se correlaciona com a função renal no momento da cirurgia de PTX (115).

A incidência de IRA no pós-operatório de PTX é variável na literatura, oscilando entre 5 e 30% (116).

A ocorrência de insuficiência renal aguda após a paratireoidectomia parece ter relação com os efeitos hemodinâmicos do PTH, que em modelo animal está associado com efeito vasodilatador na arteríola glomerular aferente e efeito vasoconstritor sobre a arteríola glomerular eferente (117), levando a hiperfiltração glomerular. Após a PTX ocorre então queda na filtração glomerular, transitória, devido ao efeito positivo do PTH sobre a perfusão renal, com normalização no longo prazo (85, 118).

O conceito na literatura médica é que a paratireoidectomia pode causar disfunção renal aguda transitória (119, 120), com normalização ou não da função renal no longo prazo porém sem causar impacto na sobrevida do enxerto (85).

A mortalidade no grupo PTX em nosso estudo foi 6% (2 casos em 30 pacientes). Porém, desconsiderando um óbito já no período de pós-operatório tardio de causa cardiovascular, a mortalidade relacionada ao procedimento foi de 3%. A mortalidade da paratireoidectomia para os pacientes em diálise é 2% (121).

Não há consenso sobre o melhor momento para realização da paratireoidectomia. Existem relatos na literatura que suportam a realização da paratireoidectomia pré-transplante para os casos de hiperparatireoidismo severo. Quando foram comparados pacientes submetidos a PTX pré-transplante contra pacientes submetidos a PTX no primeiro ano após o transplante, o primeiro grupo apresentou melhor função renal ao final de 5 anos de acompanhamento (31).

Num estudo conduzido por Callender e colaboradores, a PTX pré-transplante esteve associada com menor risco de falência do enxerto renal quando comparado aos pacientes que mantiveram-se em tratamento conservador do hiperparatireoidismo (122).

Se a paratireoidectomia não for realizada em lista de espera, também não existe consenso sobre quando fazê-la após o transplante (precoce – durante o primeiro ano x tardia – após 1 ano). Existe tendência de se esperar pelo menos 1 ano em tratamento conservador para aguardar uma possível resolução espontânea do hiperparatireoidismo.

As indicações de paratireoidectomia de urgência durante o primeiro ano de transplante são: hipercalcemia severa e sintomática, associada ou não a piora da função do enxerto renal, calcifilaxia, piora rápida de calcificação vascular, fraturas espontâneas e doença óssea sintomática (14).

Em relação ao cálcio sérico total, ambos os grupos (cinacalcete e PTX) tiveram valores comparáveis de calcemia no momento do transplante e no momento do início do tratamento específico. A paratireoidectomia levou a queda mais rápida e pronunciada da calcemia em todos os tempos analisados, sempre com valores significativamente menores que os apresentados pelo grupo cinacalcete. Enquanto o grupo PTX atingiu normocalcemia já no mês 1, o grupo cinacalcete só atingiu valores normais no mês 6.

Quando analisamos o comportamento do cálcio iônico entre os dois grupos, o padrão apresentado pelo cálcio total não se repetiu e o resultado para os dois grupos foi semelhante. Ambos os grupos apresentaram normalização do cálcio iônico a partir do sexto mês de tratamento. Tal comportamento pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes que compôs o grupo PTX nessa análise, apenas 6. Isso se deve ao fato da coleta de cálcio iônico não fazer parte do protocolo de pós-operatório de PTX em nosso serviço há alguns anos. Talvez com um número de pacientes mais robusto, o padrão apresentado pelo cálcio total se repetisse na análise do cálcio iônico.

Em relação ao fósforo sérico, os dois grupos apresentavam valores comparáveis no momento do transplante e no momento do início do tratamento. A paratireoidectomia impôs uma correção mais rápida do fósforo sérico, sempre com valores significativamente maiores que o apresentado pelo grupo cinacalcete em todos os tempos de observação.

Esse fato pode ser explicado simplesmente por dois fatores: o uso de análogos da vitamina D para manutenção do cálcio sérico em níveis normais no pós-operatório da PTX e pela queda abrupta do PTH após a cirurgia, corrigindo dessa forma o balanço negativo de fósforo nesse grupo de pacientes.

Ao analisar a evolução da fosfatase alcalina em ambos os grupos, percebe-se valores ligeiramente superiores no grupo PTX comparado ao grupo cinacalcete porém sem diferença estatística. O comportamento evolutivo da fosfatase alcalina é semelhante em ambos os grupos, com queda progressiva após o início do tratamento. O grupo cinacalcete apresentou normalização desde o mês 1 enquanto que o grupo PTX normalizou a fosfatase alcalina somente no final do primeiro ano de seguimento, mês 12.

A explicação para esse fenômeno pode ser a ocorrência frequente de episódios de hipocalcemia no grupo PTX, o que levaria esses pacientes a episódios de reabsorção óssea

para remoção de cálcio a partir desses estoques, a fim de manter a calcemia dentro da faixa da normalidade.

A normalização rápida da fosfatase alcalina no grupo cinacalcete deve ser vista com cuidado pois o seu uso pode exacerbar a doença óssea de baixo turnover nesses pacientes.

Não existem muitos trabalhos com biópsia óssea na população de pacientes transplantados renais, porém os poucos dados disponíveis não mostraram correlação entre os níveis de PTH e o *turnover* ósseo (123, 124). A análise de biópsia óssea encontrou doença adinâmica em mais de 50% dos pacientes estudados (19, 67).

Como já citado, após a cirurgia de paratireoidectomia, a taxa de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico é maior que 50% (114). Esse hipoparatiroidismo também pode exacerbar a doença óssea de baixo *turnover* (125). Além do mais, em pacientes usuários crônicos de corticoides, o PTH desempenha um papel importante na manutenção do metabolismo ósseo (126). E em caso de falência e perda do enxerto renal com necessidade de retorno à dialise, perde-se uma importante resposta adaptativa à redução da função renal para manutenção do metabolismo ósseo mineral. Visto por esse ângulo, os calcimiméticos são opção interessante de tratamento pois podem alcançar um controle do hiperparatiroidismo reversível e mais flexível.

Em relação ao PTH, ambos os grupos apresentaram valores comparáveis no momento do transplante, porém o grupo PTX apresentou valor de PTH significativamente maior que o grupo cinacalcete no momento do início do tratamento. O PTH do grupo PTX apresentou queda precoce e rápida para normalidade e assim se manteve durante todo o período de acompanhamento; já o PTH do grupo cinacalcete apresentou queda constante porém sem atingir o valor normal ao final dos 12 meses do acompanhamento. O PTH do grupo PTX foi significativamente menor que o PTH do grupo cinacalcete em todos os tempos analisados.

Uma questão importante que surge a partir dessas observações diz respeito à persistência de PTH elevado nos pacientes tratados com cinacalcete. Como já mencionado anteriormente na introdução desse trabalho, a involução da hiperplasia das paratireóides é lenta e em alguns casos parcial. Por isso, espera-se que o uso do cinacalcete nesses pacientes ocorra por longos períodos, aumentando os custos do tratamento. Alguns autores mencionaram em seus trabalhos tentativas de interrupção da droga com taxas de recorrência da hipercalcemia próximo de 100%.

Questiona-se, portanto, o real papel do cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal: trata-se de uma droga paliativa, enquanto espera-se pelo tratamento definitivo (PTX) ou ele tem um real benefício no sentido de reverter a hiperplasia glandular, ainda que seja necessário longo período de tratamento?

Enquanto ainda não temos essa resposta, devemos levar também em consideração o lado econômico. Alguns autores já tentaram comparar os custos da PTX ao custo do uso contínuo do cinacalcete.

Cruzado e colaboradores (111) estimaram o custo anual dos tratamentos por paciente. Os gastos com a paratireoidectomia somaram 3.712 euros/paciente ao ano; já os gastos com o cinacalcete somaram 3.258 euros/paciente ao ano. Logo, chegaram à conclusão que se o tratamento com cinacalcete for necessário por período superior a 14 meses, a PTX terá melhor custo-benefício.

Estudo semelhante foi feito numa população de pacientes em hemodiálise. Concluiu-se que a PTX é mais custo-efetiva se a duração do tratamento com cinacalcete atingir 16 meses (90).

Em relação à função do enxerto renal, a creatinina de ambos os grupos foi comparável no momento do início do tratamento, embora em valores absolutos a creatinina do grupo PTX já se apresentasse superior à creatinina do grupo cinacalcete (1,51 mg/dl x 1,27 mg/dl). Após o início do tratamento, a creatinina do grupo cinacalcete foi sempre significativamente menor que a creatinina do grupo PTX.

Comparando-se a creatinina inicial e final em cada grupo, os pacientes tratados com cinacalcete não apresentaram diferença na função renal. Já os pacientes do grupo PTX apresentaram aumento da creatinina estatisticamente significativo nos meses 3 e 12, demonstrando piora sustentada da creatinina ao final de 1 ano de seguimento.

Quando analisamos o clearance de creatinina estimado pelo CKDEPI, o grupo cinacalcete apresentou função renal superior ao grupo PTX tanto no início quanto ao final de 1 ano de seguimento. Analisando a evolução do clearance dentro de cada grupo, o braço cinacalcete manteve função estável e o braço PTX teve piora do clearance estatisticamente significativa ao final de 1 ano.

Em relação ao impacto do uso do cinacalcete na função do enxerto renal, nossa casuística não mostrou piora da creatinina / clearance de creatinina durante 1 ano de acompanhamento. Porém, esse dado é conflitante na literatura médica. A maioria dos autores reportaram função renal estável com o uso do medicamento porém existem sim relatos de piora da função renal (127).

Para o grupo PTX, o presente estudo mostrou incidência elevada de lesão renal aguda (50%) e piora da função renal no longo prazo.

Os dados da literatura sobre a função do enxerto renal a longo prazo após PTX também são conflitantes. Dulfer e colaboradores (110), em sua revisão sistemática já citada anteriormente, analisaram a função renal de longo prazo após cirurgia de PTX através de 12 estudos. Destes, 6 estudos mostraram piora permanente da função renal no longo prazo e 6 estudos apresentaram dados com função renal de longo prazo inalterada, dos quais: 1 estudo com função renal estável ao longo de todo seguimento e 5 estudos com piora transitória da função renal e recuperação no longo prazo.

De acordo com a casuística de Yang e colaboradores (109), que compararam 18 pacientes submetidos a PTX com 13 pacientes tratados com cinacalcete, a PTX apresentou correção mais profunda da hipocalcemia. A taxa de persistência de hipercalcemia descrita foi 0% no grupo PTX e 7% no grupo cinacalcete. A PTX apresentou menor calcemia no curto prazo (6 semanas) porém calcemia comparável ao cinacalcete no longo prazo (1 ano). Ambos os grupos apresentaram função renal estável ao final do período de 1 de ano de seguimento.

Em suas casuísticas - Jablónska com 30 pacientes (113) e Thiem com 44 pacientes (107) – descreveram experiências semelhantes ao tratar seus pacientes com cinacalcete. Conseguiram normalizar a calcemia, normalizar o fósforo sérico e reduziram os valores de PTH porém sem atingir a normalidade. Ambos descreveram função renal estável ao longo de todo o seguimento. Thiem ainda relatou a descontinuidade do tratamento para 12 pacientes que normalizaram a calcemia, com 100% de recorrência de hipercalcemia.

Ainda não existem marcadores disponíveis que nos indiquem quanto tempo devemos utilizar a medicação a fim de evitar tal recorrência. Talvez, o PTH pré transplante muito elevado ($> 500 - 800$ pg/dl) seja um indicador de recorrência, refletindo uma real indicação cirúrgica.

Descrevendo sua série de 15 casos tratados exclusivamente com PTX, Meng (84) relatou taxa de 100% de controle da hipercalcemia com o tratamento cirúrgico, normalização da fosfatemia e queda significativa do PTH ao final de 12 meses de acompanhamento.

Em outros relatos, Mawad (128) e Cho (112) descreveram em estudos retrospectivos suas experiências de longo prazo, de 3 anos de acompanhamento, de pacientes tratados com cinacalcete após transplante renal. Mawad com 27 pacientes e Cho com 8 pacientes, descreveram função renal estável ao longo do seguimento, boa tolerância e efetividade no controle dos distúrbios metabólicos atribuídos ao hiperparatireoidismo.

Cruzado (111) conduziu um estudo prospectivo randomizado e controlado para comparar os tratamentos PTX e cinacalcete em pacientes transplantados renais com hiperparatireoidismo persistente e hipercalcemia. Foram alocados 15 pacientes em cada braço do estudo. A taxa de normocalcemia ao final do mês 12 foi de 67% no grupo cinacalcete e 100% no grupo PTX. A taxa de normalização do fósforo ao final de 12 meses foi semelhante, 93% no grupo cinacalcete e 100% no grupo PTX. A taxa de normalização do PTH foi 0% no grupo cinacalcete e 66% no grupo PTX. Ambos os grupos apresentaram função renal estável ao longo do seguimento.

Analisando o perfil evolutivo comum a todas as séries de casos dos autores supracitados, podemos generalizar que o tratamento com o cinacalcete é efetivo para normalizar a fosfatemia, efetivo na maior parte dos casos para normalizar a calcemia porém diminui mas não normaliza os valores de PTH. A paratireoidectomia cursa com normalização rápida do cálcio e do fósforo e com queda do PTH para o alvo terapêutico na grande maioria dos casos. Esse panorama é semelhante ao encontrado em nossa casuística.

Dessa forma, podemos dizer que os dois tratamentos foram eficazes para controle da calcemia e da fosfatemia. Porém, a PTX foi superior ao cinacalcete no controle mais rápido e pronunciado da calcemia, na proporção de pacientes que atingiram a normocalcemia e em relação à normalização do PTH.

Portanto, em casos leves/moderados ou em pacientes sem condições clínicas para cirurgia, o cinacalcete deve ser considerado como opção para o tratamento do hiperparatireoidismo persistente após o transplante. A PTX é um procedimento invasivo e por isso tem riscos potenciais de complicação; além do mais, sempre é difícil determinar a quantidade de glândula a ser removida sem causar hipoparatireoidismo ou redução não satisfatória do PTH.

Na análise dos subgrupos tratados com cinacalcete estratificados pelo valor do PTH, pudemos concluir que o PTH no momento do transplante não se mostrou um bom marcador para definir ausência de resposta ao cinacalcete, já que a resposta clínico-laboratorial ao tratamento foi semelhante entre os dois subgrupos analisados.

Talvez o valor que seja mais determinante nesse sentido seja o valor do PTH após o transplante, no momento da indicação do tratamento, pois poderia dar uma melhor dimensão do problema no momento atual.

Na análise dos subgrupos tratados com cinacalcete estratificados pelo tamanho da glândula dominante, pudemos concluir que o tamanho da glândula dominante também não foi um bom marcador da resposta ao cinacalcete.

A explicação para isso talvez venha da tentativa de simplificação dessa análise, levando-se em conta apenas o tamanho da maior glândula. Não foram levados em conta o número total de glândulas hiperplasiadas, o tamanho das demais glândulas hiperplasiadas e o fato de alguns pacientes terem dados discordantes entre os diferentes exames radiológicos.

As limitações desse estudo são inerentes ao seu desenho retrospectivo, com vieses para a seleção de pacientes e para a coleta de dados nos prontuários médicos. Através da análise estatística pudemos comprovar que os grupos foram homogêneos e comparáveis, atenuando o viés de seleção. Em relação aos registros médicos incompletos, nada pode ser feito, o que levou a subanálises com número menor de pacientes em relação ao número total de pacientes de cada grupo.

Adicionalmente, esse foi um estudo de centro único porém controlado por um grupo de pacientes tratados com a terapia padrão (PTX). O tamanho da nossa amostra foi pequeno porém igual ou superior a outros estudos observacionais anteriormente publicados.

A importância do nosso estudo foi documentar a resposta positiva ao tratamento com cinacalcete em pacientes de um centro brasileiro, onde a realidade da terapia de substituição renal é diferente da européia e norte-americana. Em nosso meio encontramos pacientes com hiperparatireoidismo mais severo que a população utilizada em estudos publicados por autores estrangeiros, o que gerava certa dúvida sobre a eficácia da droga em nossa população de transplantados renais.

6. CONCLUSÃO:

6.1 – Conclusão Geral.

O cinacalcete foi eficaz e seguro no tratamento do hiperparatireoidismo persistente após transplante renal.

6.2 – Conclusões Específicas.

- a) O cinacalcete foi eficaz no controle do cálcio e fósforo porém não normalizou o PTH;
- b) O cinacalcete foi bem tolerado (efeitos colaterais leves e bem controlados);
- c) Não conseguimos identificar fatores de resposta insuficiente ao cinacalcete no grupo estudado;
- d) O uso do cinacalcete não alterou a função do enxerto renal;
- e) Não observamos episódios de rejeição aguda após o início do tratamento com cinacalcete;
- f) A paratireoidectomia impôs uma correção mais rápida e significativa do cálcio e fósforo e apresentou maior taxa de função normal da glândula paratireoide ao final de 1 ano de tratamento.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Parte I - Comparação dos parâmetros laboratoriais entre o grupo cinacalcete e o grupo controle – paratireoidectomia (PTX).

a) Cálcio sérico.

Pacientes com dados completos para análise: 41 pacientes do grupo cinacalcete e 21 pacientes do grupo PTX.

Tabela 7. Evolução do cálcio sérico total nos dois grupos ao longo do tempo.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	p
CIN	CaTX	41	9.21	9.20	0.87	7.00	11.70	0,7938
	CaD0	41	11.39	11.30	0.79	10.30	13.70	0,0516
	CaM1	41	10.48	10.40	0.92	8.70	12.20	* 0,0002
	CaM3	41	10.34	10.20	0.77	8.90	12.40	* 0,0070
	CaM6	41	10.12	10.10	0.83	8.40	12.10	* 0,0002
	CaM12	41	9.72	9.70	0.88	8.10	12.20	* 0,0073
PTX	CaTX	21	9.30	9.10	1.08	8.00	11.60	
	CaD0	21	11.15	10.90	1.17	9.10	14.20	
	CaM1	21	9.39	9.30	1.44	6.20	12.60	
	CaM3	21	9.56	9.40	2.24	6.10	14.20	
	CaM6	21	9.30	8.90	1.73	8.00	14.10	
	CaM12	21	9.10	8.80	1.27	7.60	13.80	
Comparativo:								
Fator			P-valor					
GRUPO			0.0001					
TEMPO			<.0001					
TEMPO*GRUPO			0.0008					

Avaliando-se a interação tempo x grupo, esses fatores não se mostraram independentes ($p = 0,0008$). Por isso, foram comparados posteriormente os grupos em cada tempo e os tempos dentro de cada grupo.

Comparação intergrupos: não houve diferença estatística entre os grupos nos tempos transplante (TX) e intervenção (D0) ($p = 0,79$ e $p = 0,052$ respectivamente). A partir do mês 1 até o final do acompanhamento, a calcemia do grupo cinacalcete foi significativamente maior que a calcemia do grupo PTX (M1: $p = 0,0002$; M3: $p = 0,0070$; M6: $p = 0,0002$ e M12: $p = 0,0073$).

Comparação intragrupo:

- Cinacalcete: a calcemia no transplante (TX) foi significativamente menor que todas as demais ($p < 0,0001$); intervenção (D0) foi significativamente maior que todas as demais ($p < 0,0001$); M1 foi significativamente maior que M6 e M12 ($p < 0,0001$); M3 foi significativamente maior que M12 ($p < 0,0001$) e M6 foi significativamente maior que M12 ($p < 0,0001$).

- PTX: a calcemia no transplante (TX) foi significativamente menor que a calcemia na intervenção D0 ($p < 0,0001$); intervenção (D0) foi significativamente maior que todas as demais ($p < 0,0001$). Entre os demais pontos não houve diferença significativa.

b) Fósforo sérico.

Pacientes com dados completos para análise: 40 no grupo cinacalcete e 22 no grupo PTX.

Tabela 8. Evolução do fósforo sérico nos dois grupos ao longo do tempo.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	p
CIN	FosfTx	40	5.58	5.70	1.87	1.50	8.50	0,4535
	FosfD0	40	2.46	2.45	0.60	1.30	3.90	0,1195
	FosfM1	40	2.72	2.70	0.56	1.70	4.10	*0,0006
	FosfM3	40	2.72	2.65	0.66	1.50	4.40	*0,0011
	FosfM6	40	2.82	2.70	0.56	1.90	4.70	*<0,0001
	FosfM12	40	2.93	2.85	0.57	2.00	4.20	*0,0012
PTX	FosfTx	22	5.65	5.55	1.74	2.90	9.90	
	FosfD0	22	2.80	2.60	0.72	1.90	4.70	
	FosfM1	22	3.53	3.50	1.18	1.30	6.40	
	FosfM3	22	3.67	3.75	1.20	2.20	6.70	
	FosfM6	22	3.76	3.60	0.92	2.00	5.20	
	FosfM12	22	3.80	4.00	1.00	2.10	5.30	
Comparativo:								
Fator			P-valor					
GRUPO			0.0002					
TEMPO			<.0001					
TEMPO*GRUPO			0.0115					

Avaliando-se a interação tempo x grupo, esses fatores não se mostraram independentes ($p = 0,0115$). Por isso, foram comparados posteriormente os grupos em cada tempo e os tempos dentro de cada grupo.

Comparação intergrupos: não houve diferença estatística entre a fosfatemia média dos grupos nos tempos transplante (TX) e intervenção D0 ($p = 0,4535$ e $p = 0,1195$ respectivamente). A partir do mês 1 até o final do acompanhamento, a fosfatemia do grupo PTX foi significativamente maior que a fosfatemia do grupo cinacalcete (M1: $p = 0,0006$; M3: $p = 0,0011$; M6: $p < 0,0001$ e M12: $p = 0,0012$).

Comparação intragrupo:

- Cinacalcete: a fosfatemia no transplante (TX) foi significativamente maior que todas as demais ($p < 0,0001$); a fosfatemia na intervenção (D0) foi significativamente menor que todas as demais ($p < 0,0001$); as fosfatemias nos meses 1 e 3 foram significativamente menores que no mês 12 ($p < 0,0001$).

- PTX: a fosfatemia no momento do transplante (TX) foi significativamente maior que todas as demais ($p < 0,0001$); a fosfatemia na intervenção cirúrgica (D0) foi significativamente menor que todas as demais ($p < 0,0001$).

c) Fosfatase alcalina (FALC).

Pacientes com dados completos para análise: cinacalcete ($n = 37$) e PTX ($n=14$).

Tabela 9. Evolução da fosfatase alcalina nos dois grupos ao longo do tempo.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	p
CIN	FalcTx	37	154.62	98.00	141.64	45.00	735.00	0,3033
	FalcD0	37	108.95	98.00	52.00	48.00	298.00	0,8165
	FalcM1	37	102.65	92.00	52.86	36.00	258.00	0,6439
	FalcM3	37	101.22	94.00	50.22	21.00	266.00	0,0564
	FalcM6	37	97.08	83.00	49.37	31.00	292.00	*0,0427
	FalcM12	37	91.03	74.00	39.14	37.00	179.00	0,1012
PTX	FalcTx	14	249.07	123.50	287.95	48.00	1036.0	
	FalcD0	14	237.71	88.50	375.98	43.00	1409.0	
	FalcM1	14	182.29	76.50	267.86	51.00	816.00	
	FalcM3	14	127.93	63.00	190.69	39.00	750.00	
	FalcM6	14	132.71	60.00	246.51	33.00	980.00	
	FalcM12	14	115.64	61.00	188.78	31.00	762.00	
Comparativo:								
Fator			P-valor					
GRUPO			0.2553					
TEMPO			<.0001					
TEMPO*GRUPO			0.0216					

Avaliando-se a interação tempo x grupo, esses fatores não se mostraram independentes ($p = 0,0216$). Por isso, foram comparados posteriormente os grupos em cada tempo e os tempos dentro de cada grupo.

Comparação intergrupos: FALC no mês 6 foi significativamente menor no grupo cinacalcete comparado ao grupo PTX ($p = 0,0427$). Sem diferença entre os grupos nos demais tempos de análise.

Comparação intragrupos:

- Cinacalcete: a fosfatase alcalina no transplante (TX) foi significativamente maior que nos tempos M1, M3, M6 e M12 ($p = 0,0073$); a FALC na intervenção (D0) foi significativamente maior que nos tempos M3, M6 e M12 ($p = 0,0073$).
- PTX: a fosfatase alcalina no momento do transplante foi significativamente maior que em todos os demais tempos ($p < 0,0001$); a FALC na intervenção (D0) foi significativamente maior que nos tempos M3, M6 e M12 ($p < 0,0001$); FALC no mês 1 foi significativamente maior que nos tempos M3, M6 e M12 ($p < 0,0001$).

d) Paratormônio - PTH.

Pacientes com dados completos para análise: cinacalcete (n=26), PTX (n=14).

Tabela 10. Evolução do PTH nos dois grupos ao longo do tempo.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	p
CIN	PTHTx	26	1271.9	1100.5	765.25	138.00	3745.0	0,8441
	PTH0	26	287.68	214.50	160.32	78.80	710.30	*0,0398
	PTHM1	26	244.14	215.25	115.06	73.50	534.00	*<0,0001
	PTHM3	26	240.12	214.00	135.87	85.70	740.80	*<0,0001
	PTHM6	26	228.22	198.45	133.80	78.00	663.00	*<0,0001
	PTHM12	26	197.04	153.05	97.30	56.20	391.00	*<0,0001
PTX	PTHTx	14	1298.9	1060.0	846.02	309.00	3593.0	
	PTH0	14	366.64	322.50	144.03	174.00	658.00	
	PTHM1	14	34.64	11.00	51.68	3.00	175.00	
	PTHM3	14	45.71	23.00	48.12	3.00	144.00	
	PTHM6	14	47.50	29.00	52.46	4.00	167.00	
	PTHM12	14	45.21	29.50	51.48	4.00	175.00	
Comparativo:								
Fator			P-valor					
GRUPO			<.0001					
TEMPO			<.0001					
TEMPO*GRUPO			<.0001					

Avaliando-se a interação tempo x grupo, esses fatores não se mostraram independentes ($p < 0,0001$). Por isso, foram comparados posteriormente os grupos em cada tempo e os tempos dentro de cada grupo.

Comparação intergrupos: não houve diferença estatística entre os dois grupos para os valores de PTH no momento do transplante ($p = 0,8441$). No momento da intervenção, o PTH do grupo cinacalcete foi significativamente menor que o PTH do grupo PTX ($p = 0,0398$). A partir do mês 1 até o mês 12, o PTH do grupo cinacalcete foi sempre significativamente maior que o PTH do grupo PTX, com $p < 0,0001$ em todos os tempos medidos (M1, M3, M6 e M12).

Comparação intragrupo:

- Cinacalcete: o valor do PTH no momento do transplante (TX) foi significativamente maior que o PTH em todos os outros tempos ($p < 0,0001$); o PTH no momento do início do tratamento (D0) foi significativamente maior que o PTH dos tempos M3, M6 e M12 ($p < 0,0001$); o PTH do mês 1 foi significativamente maior que o PTH dos tempos M6 e M12 ($p < 0,0001$); o PTH do mês 3 foi significativamente maior que o PTH do M12 ($p < 0,0001$).
- PTX: o PTH no momento do transplante (TX) foi significativamente maior que todos os demais tempos – D0, M1, M3, M6 e M12 ($p < 0,0001$); o PTH da

intervenção (D0) foi significativamente maior que nos tempos M1, M3, M6 e M12 ($p < 0,0001$).

e) Cálcio iônico (Cai).

Pacientes com dados disponíveis para análise: cinacalcete (n=43), PTX (n=5).

Tabela 11. Evolução do cálcio iônico nos dois grupos ao longo do tempo.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
CIN	CaiD0	43	1.49	1.45	0.11	1.31	1.85
	CaiM1	43	1.34	1.33	0.12	1.16	1.65
	CaiM3	43	1.33	1.31	0.11	1.15	1.63
	CaiM6	43	1.28	1.27	0.11	1.06	1.50
	CaiM12	43	1.24	1.23	0.13	1.03	1.56
PTX	CaiD0	5	1.47	1.46	0.12	1.35	1.59
	CaiM1	5	1.19	1.23	0.14	0.98	1.32
	CaiM3	5	1.31	1.30	0.13	1.18	1.45
	CaiM6	5	1.22	1.24	0.10	1.08	1.31
	CaiM12	5	1.13	1.16	0.10	0.97	1.25
Comparativo:							
Fator		P-valor					
GRUPO		0.1042					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*GRUPO		0.2077					

Avaliando-se a interação tempo x grupo, observou-se que não houve dependência entre eles ($p = 0,2077$).

A variação do cálcio iônico ao longo do tempo não dependeu do grupo ($p < 0,0001$). O cálcio iônico no momento da intervenção (D0) foi significativamente maior que M1, M3, M6 e M12 em ambos os grupos; o cálcio iônico do mês 1 foi significativamente maior que o cálcio iônico do M12 em ambos os grupos; o cálcio iônico do mês 3 foi significativamente maior que o cálcio iônico do M6 em ambos os grupos; o cálcio iônico do mês 6 foi significativamente maior que o cálcio iônico do M12 em ambos os grupos.

f) Creatinina.

Pacientes com dados disponíveis para análise: cinacalcete (n = 42), PTX (n = 22).

Tabela 12. Evolução da creatinina nos dois grupos ao longo do tempo.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	p
CIN	CrTX	42	8.96	8.85	3.21	2.36	16.60	0,9036
	CrD0	42	1.27	1.17	0.33	0.79	2.00	0,0920
	CrM1	42	1.27	1.21	0.33	0.76	2.30	*0,0009
	CrM3	42	1.29	1.19	0.37	0.67	2.00	*0,0075
	CrM6	42	1.30	1.37	0.31	0.72	2.00	*0,0228
	CrM12	42	1.26	1.22	0.30	0.73	2.00	*<0,0001
PTX	CrTX	22	8.92	8.46	2.55	5.30	15.20	
	CrD0	22	1.51	1.34	0.52	0.95	3.10	
	CrM1	22	1.69	1.54	0.63	1.09	3.90	
	CrM3	22	1.71	1.47	0.68	1.12	3.90	
	CrM6	22	1.69	1.48	0.66	1.00	3.60	
	CrM12	22	1.77	1.54	0.74	1.10	4.00	
Comparativo:								
Fator			P-valor					
GRUPO			0.0028					
TEMPO			<.0001					
TEMPO*GRUPO			0.0002					

Avaliando-se a interação tempo x grupo, esses fatores não se mostraram independentes ($p = 0,0002$). Por isso, foram comparados posteriormente os grupos em cada tempo e os tempos dentro de cada grupo.

Comparação intergrupos: não houve diferença estatística entre os dois grupos para os valores de creatinina no momento do transplante (TX) e da intervenção (D0) ($p = 0,9036$ e $p = 0,0920$ respectivamente). A partir do mês 1 até o mês 12, a creatinina do grupo cinacalcete foi significativamente menor que a creatinina do grupo PTX ($p = 0,0009$ no M1; $p = 0,0075$ no M3; $p = 0,0228$ no M6; $p < 0,0001$ no M12).

Comparação intragrupo:

- Cinacalcete: não houve diferença significativa nos valores de creatinina entre a intervenção e os 12 meses de acompanhamento .
- PTX: a creatinina no momento da intervenção cirúrgica (D0) foi significativamente menor que nos tempos M3 e M12 ($p < 0,0001$).

g) Clearance de creatinina (CKDEPI):

Pacientes com dados para análise: cinacalcete ($n = 42$) e PTX ($n = 27$).

Tabela 13. Clearance de creatinina nos dois grupos em D0 e M12.

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	p
CIN	ClCrD0	42	64.24	63.50	19.82	33.00	105.00	*0,0366
	ClCrM12	42	63.90	57.00	18.91	33.00	110.00	
PTX	ClCrD0	27	52.63	53.00	17.21	17.00	84.00	*0,0002
	ClCrM12	27	46.11	46.00	17.12	10.00	79.00	
Comparativo:								
Fator		P-valor						
GRUPO		0.0022						
TEMPO		0.0310						
TEMPO*GRUPO		0.0450						

Avaliando-se a interação tempo x grupo, esses fatores não se mostraram independentes ($p = 0,0450$). Por isso, foram comparados posteriormente os grupos em cada tempo e os tempos dentro de cada grupo.

Comparação intergrupos: o clearance de creatinina do grupo cinacalcete foi significativamente maior que o do grupo PTX no momento da intervenção (D0, $p=0,0366$) e ao final da observação (M12, $p=0,0002$).

Comparação intragrupo:

- cinacalcete: não houve diferença estatística entre o clearance de creatinina no início do tratamento e ao final de 1 ano de tratamento ($p = 0,8864$).
- PTX: o clearance de creatinina 1 ano após a PTX foi significativamente menor que no momento da intervenção cirúrgica ($p = 0,0262$).

Parte II - Comparação do tratamento com cinacalcete entre pacientes com PTH até 700 pg/ml versus pacientes com PTH maior que 700 pg/ml no momento do transplante renal. Análise comparativa dos parâmetros laboratoriais entre os dois grupos:

a) Cálcio sérico.

Pacientes com informações disponíveis: $PTH \leq 700$ pg/ml ($n=11$), $PTH > 700$ pg/ml ($n=26$).

Tabela 14. Evolução do cálcio sérico nos dois subgrupos (PTH) em um ano.

PTH	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
≤700	CaTX	11	9.63	9.50	0.65	8.60	10.80
	CaD0	11	11.43	11.30	0.35	10.90	12.10
	CaM1	11	10.50	10.40	0.75	9.50	12.10
	CaM3	11	10.08	10.00	0.57	9.40	11.50
	CaM6	11	10.24	10.20	0.66	9.40	11.10
	CaM12	11	9.81	9.90	0.59	9.00	10.80
>700	CaTX	26	9.07	9.20	0.69	7.70	10.60
	CaD0	26	11.47	11.20	0.91	10.30	13.70
	CaM1	26	10.50	10.35	1.03	8.70	12.20
	CaM3	26	10.52	10.55	0.82	9.00	12.40
	CaM6	26	10.18	10.20	0.90	8.40	12.10
	CaM12	26	9.76	9.65	0.97	8.40	12.20
Comparativo							
Fator			P-valor				
PTH			0.7863				
TEMPO			<.0001				
TEMPO*PTH			0.0917				

Avaliando-se a interação tempo x grupo de PTH, não houve dependência entre eles ($p = 0,0917$).

A variação do cálcio sérico ao longo do tempo foi independente do grupo de PTH ($p < 0,0001$).

Para ambos os subgrupos: a calcemia no transplante (TX) foi significativamente menor que em todos os demais tempos (D0, M1, M3, M6 e M12); a calcemia do início do tratamento (D0) foi significativamente maior que todos os demais tempos (TX, M1, M3, M6 e M12); a calcemia no mês 12 foi significativamente menor que os tempos D0, M1, M3 e M6.

b) Fósforo sérico.

Pacientes com informações disponíveis para análise: PTH ≤ 700 pg/ml ($n=11$) e PTH > 700 pg/ml ($n=25$).

Tabela 15. Evolução do fósforo sérico nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano.

PTH	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
≤700	FosfTx	11	5.06	5.70	1.93	1.50	8.50
	FosfD0	11	2.46	2.40	0.60	1.60	3.40
	FosfM1	11	2.85	2.80	0.47	2.20	3.50
	FosfM3	11	2.85	2.80	0.45	2.30	3.60
	FosfM6	11	2.85	2.80	0.49	2.20	3.60
	FosfM12	11	2.92	2.90	0.50	2.00	3.70
>700	FosfTx	25	5.92	6.10	1.67	1.90	8.50
	FosfD0	25	2.46	2.60	0.65	1.30	3.90
	FosfM1	25	2.70	2.70	0.63	1.70	4.10
	FosfM3	25	2.68	2.60	0.75	1.50	4.40
	FosfM6	25	2.73	2.70	0.48	1.90	3.90
	FosfM12	25	2.94	2.80	0.59	2.00	4.20
Comparativo							
Fator		P-valor					
PTH		0.7323					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*PTH		0.2793					

Avaliando-se a interação tempo x grupo de PTH, não houve dependência entre eles ($p = 0,2793$). A evolução da fosfatemia ao longo do tempo foi independente do grupo de PTH ($p < 0,0001$).

Para ambos os subgrupos: a fosfatemia no momento do transplante foi significativamente maior que nos demais tempos (D0, M1, M3, M6 e M12) e a fosfatemia no início do tratamento – D0 - foi significativamente menor que nos demais tempos (TX, M1, M3, M6 e M12).

c) Fosfatase alcalina (FALC).

Pacientes com dados disponíveis para análise: $PTH \leq 700$ pg/ml ($n=12$) e $PTH \geq 700$ pg/ml ($n=21$).

Tabela 16. Evolução da fosfatase alcalina nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano.

PTH	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
≤700	FalcTx	12	94.92	92.00	18.91	69.00	138.00
	FalcD0	12	114.75	111.50	29.99	72.00	181.00
	FalcM1	12	97.08	88.50	31.34	48.00	153.00
	FalcM3	12	104.58	99.00	34.98	67.00	188.00
	FalcM6	12	99.92	88.50	36.05	61.00	188.00
	FalcM12	12	101.08	92.50	39.85	57.00	164.00
>700	FalcTx	21	158.29	139.00	126.49	45.00	646.00
	FalcD0	21	111.24	88.00	63.93	48.00	298.00
	FalcM1	21	109.33	94.00	65.14	36.00	258.00
	FalcM3	21	103.05	94.00	60.45	21.00	266.00
	FalcM6	21	96.48	79.00	59.22	31.00	292.00
	FalcM12	21	87.05	69.00	40.24	37.00	179.00
Comparativo							
Fator		P-valor					
PTH		0.5812					
TEMPO		0.0691					
TEMPO*PTH		0.1122					

Na análise estatística, não houve interação entre os fatores tempo e grupo do PTH ($p = 0,1122$). Não houve diferença significativa nos valores evolutivos da fosfatase alcalina entre os dois subgrupos ao longo do tempo.

d) Cálcio iônico (Cai).

Pacientes com dados disponíveis para análise: PTH ≤ 700 pg/ml ($n=12$) e PTH > 700 pg/ml ($n=27$).

Tabela 17. Evolução do cálcio iônico nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano.

PTH	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
≤ 700	CaiD0	12	1.49	1.48	0.06	1.44	1.63
	CaiM1	12	1.34	1.34	0.10	1.20	1.58
	CaiM3	12	1.30	1.29	0.08	1.21	1.46
	CaiM6	12	1.31	1.28	0.07	1.23	1.44
	CaiM12	12	1.25	1.23	0.08	1.09	1.41
> 700	CaiD0	27	1.50	1.45	0.14	1.31	1.85
	CaiM1	27	1.35	1.33	0.13	1.16	1.65
	CaiM3	27	1.34	1.35	0.12	1.15	1.63
	CaiM6	27	1.29	1.30	0.11	1.06	1.50
	CaiM12	27	1.23	1.23	0.15	1.03	1.56
Comparativo							
Fator		P-valor					
PTH		0.9508					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*PTH		0.4779					

Avaliando-se a interação tempo x grupo de PTH, não houve dependência entre eles ($p = 0,4779$). A evolução do cálcio iônico ao longo do tempo foi independente do grupo do PTH ($p < 0,0001$).

Para ambos os subgrupos, o cálcio iônico do início do tratamento (D0) foi significativamente maior que os demais tempos (M1, M3, M6 e M12) e o cálcio iônico do mês 12 foi significativamente menor que todos os demais tempos (D0, M1, M3 e M6).

e) Creatinina.

Pacientes com dados disponíveis para análise: PTH ≤ 700 pg/ml ($n=12$) e PTH > 700 pg/ml ($n=26$).

Tabela 18. Evolução da creatinina nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano.

PTH	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
≤700	CrTX	12	8.74	8.59	2.33	3.90	11.84
	CrD0	12	1.14	1.02	0.33	0.79	1.75
	CrM1	12	1.13	1.03	0.29	0.76	1.54
	CrM3	12	1.22	1.12	0.43	0.67	2.00
	CrM6	12	1.21	1.17	0.34	0.81	1.85
	CrM12	12	1.14	1.09	0.26	0.73	1.54
>700	CrTX	26	9.25	9.82	3.45	4.00	16.60
	CrD0	26	1.31	1.25	0.34	0.86	2.00
	CrM1	26	1.33	1.23	0.34	0.80	2.30
	CrM3	26	1.31	1.21	0.34	0.82	1.92
	CrM6	26	1.33	1.37	0.30	0.72	2.00
	CrM12	26	1.29	1.25	0.31	0.77	2.00
Comparativo							
Fator		P-valor					
PTH		0.1710					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*PTH		0.2856					

Avaliando-se a interação tempo x grupo de PTH, não houve dependência entre eles ($p = 0,2856$). A evolução da creatinina sérica ao longo do tempo foi independente do grupo do PTH ($p < 0,0001$). Não houve variação significativa da creatinina.

f) Clearance de Creatinina (CKDEPI).

Pacientes com dados disponíveis para análise: PTH ≤ 700 pg/ml (n=12) e PTH ≥ 700 pg/ml (n=26).

Tabela 19. Clearance de creatinina nos dois subgrupos (PTH) ao longo de um ano.

PTH	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
≤700	ClCrD0	12	72.00	80.50	19.90	33.00	98.00
	ClCrM1	12	71.75	80.00	20.70	39.00	98.00
	ClCrM3	12	70.42	80.00	27.04	28.00	112.00
	ClCrM6	12	68.17	72.00	22.70	31.00	104.00
	ClCrM12	12	70.92	77.50	18.45	43.00	94.00
>700	ClCrD0	26	61.23	58.50	20.03	33.00	105.00
	ClCrM1	26	59.58	59.50	18.39	30.00	109.00
	ClCrM3	26	61.50	59.50	19.68	35.00	108.00
	ClCrM6	26	59.54	55.50	19.19	35.00	113.00
	ClCrM12	26	61.77	57.00	19.16	33.00	110.00
Comparativo							
Fator		P-valor					
PTH		0.1426					
TEMPO		0.4292					
TEMPO*PTH		0.7894					

Avaliando-se a interação tempo x grupo de PTH, não houve dependência entre eles ($p = 0,7894$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores do clearance de creatinina entre os dois grupos .

Parte III - Comparação do tratamento com cinacalcete entre pacientes com glândula dominante maior que 1,0 cm *versus* pacientes com glândula dominante menor que 1,0 cm. Análise comparativa dos parâmetros laboratoriais:

a) Cálcio sérico.

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula ≤ 1 cm (n=14) e glândula > 1 cm (n=20).

Tabela 20. Evolução do cálcio sérico nos dois subgrupos (glândula) ao longo de um ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	CaTX	14	9.08	9.05	0.93	7.70	11.70
	CaD0	14	11.07	11.00	0.71	10.30	12.90
	CaM1	14	10.46	10.30	0.84	8.70	12.20
	CaM3	14	10.21	10.10	0.70	9.00	11.50
	CaM6	14	9.94	9.90	0.74	8.40	11.10
	CaM12	14	9.46	9.55	0.87	8.10	11.00
>1	CaTX	20	9.27	9.20	0.92	7.00	10.80
	CaD0	20	11.40	11.30	0.66	10.50	13.70
	CaM1	20	10.30	10.35	0.86	8.80	11.70
	CaM3	20	10.40	10.30	0.85	8.90	12.40
	CaM6	20	10.33	10.15	0.90	8.90	12.10
	CaM12	20	9.98	9.80	0.97	8.70	12.20
Comparativo							
Fator			P-valor				
TAM			0.2555				
TEMPO			<.0001				
TEMPO*TAM			0.4776				

Avaliando-se a interação tempo x tamanho da glândula, não houve dependência entre eles ($p = 0,4776$). O comportamento da calcemia ao longo do tempo foi independente do tamanho da glândula ($p < 0,0001$).

Para ambos os grupos, a calcemia no momento do transplante foi significativamente menor que no início do tratamento (D0), M1, M3 e M6; a calcemia do início do tratamento foi significativamente maior que todas as demais (TX, M1, M3, M6 e M12); a calcemia no mês 1 foi significativamente maior que a calcemia do mês 12.

b) Fósforo sérico.

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula $\leq 1,0$ cm (n=14) e glândula > 1 cm (n= 19).

Tabela 21. Evolução do fósforo sérico nos dois subgrupos (glândula) ao longo de um ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	FosfTx	14	5.44	5.65	1.48	3.00	7.30
	FosfD0	14	2.42	2.65	0.64	1.30	3.40
	FosfM1	14	2.67	2.65	0.58	1.70	3.90
	FosfM3	14	2.74	2.95	0.65	1.50	3.60
	FosfM6	14	2.61	2.55	0.53	1.90	3.60
	FosfM12	14	3.04	3.20	0.66	2.00	4.20
>1	FosfTx	19	5.92	6.10	2.22	1.50	8.50
	FosfD0	19	2.43	2.40	0.50	1.60	3.40
	FosfM1	19	2.77	2.80	0.50	1.80	4.10
	FosfM3	19	2.61	2.60	0.64	1.70	4.20
	FosfM6	19	2.88	2.70	0.60	2.10	4.70
	FosfM12	19	2.88	2.80	0.54	2.00	3.90
Comparativo							
Fator			P-valor				
TAM			0.8448				
TEMPO			0.0001				
TEMPO*TAM			0.4010				

Avaliando-se a interação tempo x tamanho da glândula, não houve dependência entre eles ($p = 0,4010$). O comportamento da fosfatemia ao longo do tempo foi independente do tamanho da glândula ($p < 0,0001$).

Para ambos os grupos, a fosfatemia no momento do transplante foi significativamente maior que a fosfatemia nos tempos D0, M1, M3, M6 e M12; a fosfatemia no início do tratamento (D0) foi significativamente menor que nos tempos M1, M3, M6 e M12.

c) Fosfatase alcalina (FALC).

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula $\leq 1,0$ cm ($n=14$) e glândula > 1 cm ($n=19$).

Tabela 22. Evolução da fosfatase alcalina nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	FalcTx	14	114.93	92.00	54.76	58.00	217.00
	FalcD0	14	92.79	83.50	41.50	48.00	203.00
	FalcM1	14	85.50	76.50	47.81	36.00	219.00
	FalcM3	14	83.21	79.50	40.77	21.00	174.00
	FalcM6	14	79.00	70.00	34.52	31.00	143.00
	FalcM12	14	92.07	76.50	43.84	37.00	179.00
>1	FalcTx	19	197.32	138.00	183.47	69.00	735.00
	FalcD0	19	115.05	102.00	57.70	55.00	298.00
	FalcM1	19	108.05	94.00	51.95	60.00	258.00
	FalcM3	19	102.05	94.00	40.53	53.00	190.00
	FalcM6	19	96.53	85.00	34.24	47.00	164.00
	FalcM12	19	87.53	69.00	34.67	50.00	150.00
Comparativo							
Fator			P-valor				
TAM			0.1676				
TEMPO			0.0012				
TEMPO*TAM			0.2758				

Avaliando-se a interação tempo x tamanho da glândula, não houve dependência entre eles ($p = 0,2758$). O comportamento da fosfatase alcalina ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos ($p = 0,0012$). A fosfatase alcalina no momento do transplante (TX) foi significativamente maior que nos tempos D0, M1, M3, M6 e M12; a fosfatase alcalina no início do tratamento (D0) foi significativamente maior que nos tempos M1, M3, M6 e M12.

d) Paratormônio – PTH.

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula ≤ 1 cm ($n=12$) e glândula > 1 cm ($n=9$).

Tabela 23. Evolução do PTH nos subgrupos (glândula) ao longo de 1 ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	PTHTx	12	1094.4	1072.0	418.76	474.30	2065.0
	PTHDO	12	257.81	205.55	160.76	78.80	710.30
	PTHM1	12	225.77	198.80	109.92	73.50	452.60
	PTHM3	12	205.90	191.75	99.27	85.70	438.00
	PTHM6	12	203.26	188.80	84.32	106.60	418.00
	PTHM12	12	157.93	135.85	82.74	56.20	328.00
>1	PTHTx	9	1674.0	1728.0	1076.4	537.20	3745.0
	PTHDO	9	280.71	207.00	172.66	142.00	590.00
	PTHM1	9	241.11	212.00	130.33	110.20	534.00
	PTHM3	9	275.03	209.00	196.52	118.00	740.80
	PTHM6	9	263.73	157.00	203.93	78.00	663.00
	PTHM12	9	206.53	183.00	100.60	73.00	391.00
Comparativo							
Fator		P-valor					
TAM		0.6048					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*TAM		0.5484					

Avaliando-se a interação tempo x tamanho da glândula, não houve dependência entre eles ($p = 0,5484$). O comportamento do PTH ao longo do tempo se mostrou independente do tamanho da glândula ($p < 0,0001$). Para ambos os grupos, o PTH do momento do transplante foi significativamente maior que os demais tempos (D0, M1, M3, M6 e M12); o PTH no momento do início do tratamento foi significativamente maior que nos meses 6 e 12; o PTH do mês 3 foi significativamente maior que o PTH dos meses 6 e 12.

e) Cálcio iônico (Cai).

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula ≤ 1 cm ($n=15$) e glândula > 1 cm ($n=21$).

Tabela 24. Evolução do cálcio iônico nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	CaiD0	15	1.47	1.45	0.11	1.31	1.69
	CaiM1	15	1.31	1.32	0.07	1.20	1.46
	CaiM3	15	1.30	1.30	0.11	1.15	1.63
	CaiM6	15	1.24	1.23	0.08	1.11	1.40
	CaiM12	15	1.18	1.14	0.12	1.03	1.42
>1	CaiD0	21	1.49	1.47	0.10	1.34	1.74
	CaiM1	21	1.34	1.31	0.13	1.16	1.65
	CaiM3	21	1.35	1.35	0.11	1.16	1.57
	CaiM6	21	1.32	1.34	0.11	1.10	1.50
	CaiM12	21	1.29	1.24	0.14	1.06	1.56
Comparativo:							
Fator		P-valor					
TAM		0.0383					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*TAM		0.1490					

Avaliando-se a interação tempo x tamanho da glândula, não houve dependência entre eles ($p = 0,1490$). O valor do cálcio iônico do grupo glândula $< 1,0$ cm foi significativamente menor que o valor do cálcio iônico do grupo glândula $> 1,0$ cm para todos os tempos analisados ($p = 0,0383$).

A evolução do cálcio iônico ao longo do tempo foi independente do tamanho da glândula ($p < 0,0001$). Para ambos os grupos, o cálcio iônico do início do tratamento (D0) foi significativamente maior que os demais tempos (M1, M3, M6 e M12) e o cálcio iônico do mês 12 foi significativamente menor que todos os demais tempos (D0, M1, M3 e M6).

f) Creatinina.

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula ≤ 1 cm (n=14) e glândula > 1 cm (n=21).

Tabela 25. Evolução da creatinina sérica nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	CrTX	14	9.81	10.60	3.75	2.36	15.93
	CrD0	14	1.39	1.43	0.38	0.87	2.00
	CrM1	14	1.37	1.30	0.38	0.90	2.30
	CrM3	14	1.42	1.37	0.44	0.84	2.00
	CrM6	14	1.33	1.40	0.28	0.83	1.85
	CrM12	14	1.33	1.31	0.28	0.90	2.00
>1	CrTX	21	8.83	8.75	2.34	3.90	12.10
	CrD0	21	1.23	1.17	0.32	0.79	1.88
	CrM1	21	1.24	1.18	0.31	0.76	1.96
	CrM3	21	1.24	1.18	0.32	0.67	1.91
	CrM6	21	1.33	1.40	0.35	0.72	2.00
	CrM12	21	1.26	1.26	0.34	0.73	1.85
Comparativo							
Fator		P-valor					
TAM		0.3659					
TEMPO		<.0001					
TEMPO*TAM		0.3681					

Avaliando-se a interação tempo x tamanho da glândula, não houve dependência entre eles ($p = 0,3681$). A evolução da creatinina sérica ao longo do tempo foi independente do tamanho da glândula ($p < 0,0001$). Durante o tratamento, manteve-se estável e sem diferença estatisticamente significativa.

g) Clearance de creatinina (CKDEPI).

Pacientes com dados disponíveis para análise: glândula ≤ 1 cm (n=14) e glândula > 1 cm (n=21).

Tabela 26. Clearance de creatinina nos subgrupos (glândula) ao longo de um ano.

Tamanho	Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
<1	ClCrD0	14	62.29	62.00	22.80	33.00	98.00
	ClCrM1	14	62.50	63.00	19.63	30.00	98.00
	ClCrM3	14	63.00	64.50	25.77	28.00	112.00
	ClCrM6	14	63.64	57.50	20.16	31.00	104.00
	ClCrM12	14	63.29	57.50	18.16	33.00	94.00
>1	ClCrD0	21	65.81	64.00	17.70	41.00	105.00
	ClCrM1	21	64.38	61.00	18.58	40.00	109.00
	ClCrM3	21	65.62	63.00	18.73	33.00	108.00
	ClCrM6	21	60.95	55.00	21.09	35.00	113.00
	ClCrM12	21	65.10	56.00	21.48	38.00	110.00
Comparativo:							
Fator		P-valor					
TAM		0.8246					
TEMPO		0.6302					
TEMPO*TAM		0.2034					

Na análise estatística, os fatores tempo e tamanho de glândula não se mostraram dependentes ($p = 0,2034$). Não houve diferença estatística nos valores do clearance de creatinina entre os dois grupos ao longo do tempo.

8. REFERÊNCIAS:

1. WHO. World Health Organization [The global burden of kidney disease and the sustainable development goals]. Available from: www.who.int.
2. IBGE. Portal do IBGE [Contagem da população 2015]. Available from: <https://www.ibge.gov.br>.
3. SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia [Censo Brasileiro de Diálise 2016]. Available from: <https://sbn.org.br>.
4. ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [Registro Brasileiro de Transplantes 2016]. Available from: www.abto.org.br.
5. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216-24.
6. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int*. 2008;74(3):276-88.
7. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
8. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-408.
9. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2131-8.
10. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*. 2005;67(2):760-71.
11. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011;305(23):2432-9.
12. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 5:V59-66.
13. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol*. 1998;11(5):239-45.
14. Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant*. 2011;25(1):24-39.

15. Nishikawa K, Terasaki PI. Annual trends and triple therapy--1991-2000. *Clin Transpl.* 2001;247-69.
16. 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.
17. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2761-6.
18. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 3:58-64.
19. Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB. Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):747-56.
20. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112(5):352-64.
21. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation.* 2005;79(6):629-34.
22. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):223-34.
23. Paydas S, Balal M, Demir E, Sertdemir Y, Erken U. Avascular osteonecrosis and accompanying anemia, leucocytosis, and decreased bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011;43(3):863-6.
24. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation.* 2001;71(5):645-9.
25. Marcen R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Ocana J, et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral and tacrolimus: a four-year prospective study. *Transplantation.* 2006;81(6):826-31.
26. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res.* 2001;16(10):1863-70.
27. Vautour LM, Melton LJ, 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2004;15(2):160-7.
28. Elder GJ. From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of post-transplant bone pain. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(6):560-7.

29. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):191-203.
30. 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.
31. 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.
32. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998;54(5):1704-13.
33. 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.
34. 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.
35. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Paul LC, Bruijn JA, van Es LA. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation.* 2004;77(6):868-73.
36. 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.
37. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):551-8.
38. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1436-43.
39. Lewin E. Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(4):363-71.
40. Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, Fujii N, Matsui I, Nonomura N, et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone.* 2012;51(4):729-36.
41. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, Garcia S, Rufino M, Martin B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 3:94-7.

42. Nakamura M, Tanaka K, Marui Y, Tomikawa S. Clinicopathological analysis of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism after kidney transplantation in long-term dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2013;17(5):551-6.
43. Torregrosa JV, Fuster D, Duran CE, Oppenheimer F, Muxi A, Rubello D, et al. Set point of calcium in severe secondary hyperparathyroidism is altered and does not change after successful kidney transplantation. *Endocrine*. 2015;48(2):709-11.
44. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int*. 2010;77(3):232-8.
45. Dewberry LC, Tata S, Graves S, Weber CJ, Sharma J. Predictors of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? *Surgery*. 2014;156(6):1631-6; discussion 6-7.
46. Taweessedt PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant*. 2015;5(4):231-42.
47. Roodnat JJ, van Gurp EA, Mulder PG, van Gelder T, de Rijke YB, de Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation*. 2006;82(3):362-7.
48. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int*. 2006;70(8):1486-94.
49. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, Muci ML, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):685-90.
50. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(10):2653-63.
51. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al. Association of pretransplant serum phosphorus with posttransplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2712-21.
52. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and Risk Factors of Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(1):53-6.
53. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(4):389-403.

54. Benavente D, Chue CD, Moore J, Addison C, Borrows R, Ferro CJ. Serum phosphate measured at 6 and 12 months after successful kidney transplant is independently associated with subsequent graft loss. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(2):119-24.
55. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87(7):1040-4.
56. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):665-72.
57. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med*. 1983;52(205):67-78.
58. Ramezani M, Einollahi B, Asl MA, Nafar M, Pourfarziani V, Moradi M, et al. Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1033-5.
59. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2546-52.
60. Schwartz GH, David DS, Riggio RR, Saville PD, Whitsell JC, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. *Am J Med*. 1970;49(1):42-51.
61. Babarykin D, Adamsone I, Amerika D, Folkmane I, Rozental R. Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. *Ann Transplant*. 1999;4(1):46-53.
62. 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.
63. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):875-83.
64. Levi M. Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2001;59(6):2377-87.
65. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(3):136-48.
66. Madsen S, Olgaard K, Lund B, Lund B, Sorensen OH. Pathogenesis of hypophosphataemia in kidney necrograft recipients: a controlled trial. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1979;16:618-23.
67. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(1):32-40.

- 68.Mann KJ, Rybczynska A, Berndt TJ, Hoppe A, Tyce GM, Knox FG. Renal denervation enhances the phosphaturic effect of parathyroid hormone. *Miner Electrolyte Metab.* 1991;17(1):16-20.
- 69.Mann KJ, Dousa DM, Kerrigan RJ, Berndt TJ, Knox FG. Acute renal denervation decreases tubular phosphate reabsorption. *Miner Electrolyte Metab.* 1992;18(6):354-8.
- 70.Berndt TJ, Khraibi AA, Knox FG. Interaction of the renal nerves and prostaglandins on the phosphaturic response to PTH in phosphate-deprived rats. *Am J Physiol.* 1995;268(3 Pt 2):R731-5.
- 71.Straub B, Muller M, Heicappell R, Schrader M, Goessl C, Miller K. Hyperphosphaturia after kidney transplantation in syngeneic rats: effects on nephrocalcinosis and bone metabolism? *Transplant Proc.* 2003;35(4):1575-80.
- 72.Akaberi S, Lindergard B, Simonsen O, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. *Transplantation.* 2006;82(6):749-52.
- 73.Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87(12):1846-51.
- 74.Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288(23):3014-8.
- 75.Pihlstrom H, Dahle DO, Mjoen G, Pilz S, Marz W, Abedini S, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2015;99(2):351-9.
- 76.David DS, Sakai S, Brennan BL, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data. *N Engl J Med.* 1973;289(8):398-401.
- 77.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.
- 78.Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* 2007;21(4):558-66.
- 79.Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7 Suppl 2:7-35.
- 80.Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2003;17(3):268-74.

81. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis.* 1992;19(2):99-120.
82. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Kliger A, et al. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation.* 2000;70(12):1722-8.
83. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012;12(3):649-59.
84. Meng C, Martins P, Frazao J, Pestana M. Parathyroidectomy in Persistent Post-transplantation Hyperparathyroidism - Single-center Experience. *Transplant Proc.* 2017;49(4):795-8.
85. 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.
86. Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chang HS, Chung WY, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution. *Endocr J.* 2011;58(10):827-33.
87. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg.* 2008;248(1):18-30.
88. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991;15(6):745-50.
89. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1996;97(10):2167-73.
90. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, Yuan CM, Neff RT, Sawyers ES, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):801-13.
91. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol.* 2010;80(3):297-307.
92. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012;94(10):1041-8.
93. Copley JB, Germain M, Stern L, Pankewycz O, Katznelson S, Shah T, et al. Evaluation of cinacalcet HCl treatment after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(7):2503-8.

94. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1311-4.

95. Leca N, Laftavi M, Gundroo A, Kohli R, Min I, Karam J, et al. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2391-5.

96. Leonard N, Brown JH. Persistent and symptomatic post-transplant hyperparathyroidism: a dramatic response to cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1736.

97. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A, Hersberger M, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):577-83.

98. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1315-9.

99. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, Kaplan B, Howard RJ, Bucci CM, et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(2):323-6.

100. Szwarc I, Argiles A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2006;82(5):675-80.

101. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2362-5.

102. Serra AL, Wuhrmann C, Wuthrich RP. Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1151-7.

103. Kamar N, Gennero I, Spataru L, Esposito L, Guitard J, Lavayssiere L, et al. Pharmacodynamic effects of cinacalcet after kidney transplantation: once- versus twice-daily dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3720-6.

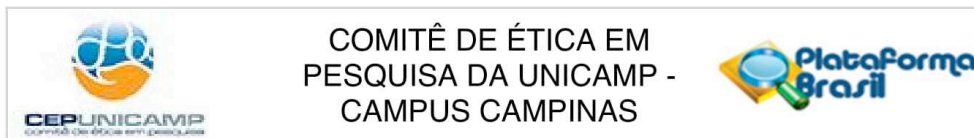
104. Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia*. 2013;33(6):751-7.

105. Torregrosa JV, Morales E, Diaz JM, Crespo J, Bravo J, Gomez G, et al. Cinacalcet for hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism after renal transplantation: a multicentre, retrospective, 3-year study. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(2):84-93.

106. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant*. 2014;14(11):2545-55.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Wazna-Jablonska E, Galazka Z, Durlik M. Treatment of Persistent Hypercalcemia and Hyperparathyroidism With Cinacalcet After Successful Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1623-5.
114. 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.
115. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(3):191-6.
116. 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.
117. 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 anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 1996;118(8):1995-2000.

118. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):584-91.
119. 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.
120. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery*. 1998;124(4):677-83; discussion 83-4.
121. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):90-7.
122. Callender GG, Malinowski J, Javid M, Zhang Y, Huang H, Quinn CE, et al. Parathyroidectomy prior to kidney transplant decreases graft failure. *Surgery*. 2017;161(1):44-50.
123. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation*. 1995;59(7):982-6.
124. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):160-6.
125. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Fodinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2515-21.
126. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elgueabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int*. 2003;63(5):1915-23.
127. Guerra R, Auyanet I, Fernandez EJ, Perez MA, Bosch E, Ramirez A, et al. Hypercalcemia secondary to persistent hyperparathyroidism in kidney transplant patients: analysis after a year with cinacalcet. *J Nephrol*. 2011;24(1):78-82.
128. 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.

9. ANEXOS:



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O uso do cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo persistente após transplante renal

Pesquisador: Gabriel Giollo Rivelli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59903016.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

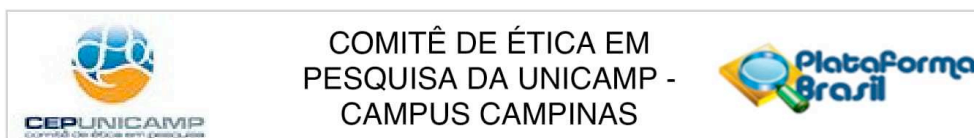
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.762.285

Apresentação do Projeto:

Adequada. O transplante continua sendo a melhor terapia de substituição renal para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal. Com a otimização dos esquemas imunossupressores nas últimas duas décadas, a sobrevida do enxerto renal e do paciente renal crônico aumentaram. A taxa de sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro, quinto e décimo ano após o transplante é respectivamente > 90%, > 70% e > 50%. A fim de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida do receptor de transplante renal, é necessário um acompanhamento cuidadoso nos anos que se seguem ao transplante. O foco de atenção deve ser a prevenção e manejo adequado das complicações mais comuns nesse período. São elas: a doença cardiovascular, o diabetes e as fraturas secundárias à doença óssea. O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação comum da doença renal crônica e frequentemente não se resolve por completo após um transplante renal bem sucedido. Com a progressão da IRC, a crescente demanda funcional por paratormônio (PTH) leva a transformações morfológicas no tecido paratireóide, incluindo hiperplasia glandular e formação de adenomas. Essas alterações estão associadas com downregulation de receptores de vitamina D e receptores sensíveis ao cálcio, resultando em resistência da glândula a mecanismos de feedback inibitório. O transplante renal corrige as alterações metabólicas responsáveis pelo hiperparatireoidismo secundário, reduzindo a

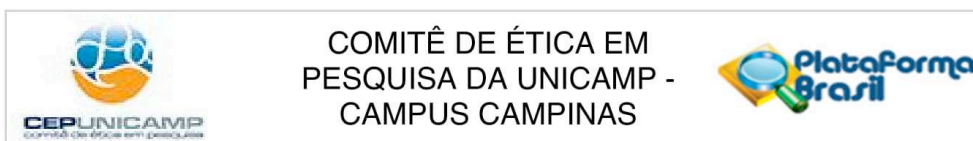
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

resistência ao PTH em paralelo à progressiva melhora da função do enxerto. Porém, a reversão da hiperplasia glandular é incomum. O PTH persistentemente elevado leva a hipercalcemia e hipofosfatemia, sendo agora denominado hiperparatireoidismo persistente ou terciário. A hipercalcemia é um achado comum em pacientes com transplante renal funcionante, com prevalência entre 5 – 66%, dependendo da série de casos. Além disso, é um fator de risco independente para perda do enxerto e mortalidade após o transplante renal. Sua prevalência é maior nos primeiros 3 meses após o transplante, com queda progressiva ao longo do primeiro ano, persistindo após esse período em 5 – 10% dos casos. A causa mais comum de hipercalcemia após o transplante renal é o hiperparatireoidismo persistente. O uso do cinacalcete para tratamento do hiperparatireoidismo secundário grave em pacientes dialíticos criou um novo problema no período após o transplante. A sua suspensão em pacientes que recebem um novo rim gera um maior número de pacientes com hipercalcemia. Os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipercalcemia do hiperparatireoidismo persistente são: - reabsorção tubular aumentada de cálcio por ação do PTH; - aumento na absorção intestinal de cálcio causada pelo aumento na concentração sérica de calcitriol, cuja síntese é estimulada pelo PTH; - aumento da reabsorção óssea causada pelo PTH (pacientes com hipercalcemia estão sob risco aumentado para desenvolvimento de osteoporose). A hipercalcemia pode ter efeito negativo sobre o receptor e o enxerto. Existe risco de calcificação ectópica vascular e dos tecidos moles, pancreatite, piora da função do enxerto renal por vasoconstrição arterial e calcificação túbulo-intersticial. Existem três componentes principais que justificam o distúrbio ósseo após o transplante renal, a saber: a osteodistrofia renal pré-existente, os efeitos da terapêutica específica do transplante e os efeitos da função renal reduzida após o transplante. A) Osteodistrofia renal pré-existente: Classificada em quatro grupos: A1. Doença óssea do hiperparatireoidismo – caracterizada por turnover ósseo aumentado, trabéculas irregularmente formadas mostrando numerosos focos de remodelamento anormal e um elevado número de células ósseas com arranjo e forma irregulares. De forma oposta, a osteodistrofia renal de baixo turnover é caracterizada por profunda diminuição nos focos de remodelamento ativo. Podem ser (A2 e A3): A2. Osteomalácia – caracterizada por acúmulo de matriz não mineralizada (a diminuição da mineralização é mais pronunciada que a inibição do depósito de colágeno). A3. Doença Óssea Dinâmica – a redução da mineralização é paralela à diminuição na formação óssea. Caracterizada pela presença de pouco osteóide e poucos osteoblastos. Osteoclastos estão presentes em quantidade variável. A4. Osteodistrofia Renal Mista – causada por mineralização defeituosa com ou sem formação óssea aumentada e com aumento da atividade do PTH no osso. Existe aumento do número de osteoclastos e de focos de

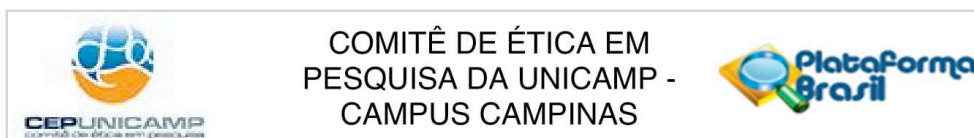
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

remodelamento heterogêneos. B) Efeitos dos imunossuppressores: B1. Corticóide: seu uso crônico está relacionado ao desenvolvimento de osteoporose. Nos primeiros 6 meses após o transplante, ocorre uma rápida perda óssea secundária ao corticóide, induzindo aceleração no remodelamento do osso esponjoso. Os esteróides inibem a formação óssea por reduzir a proliferação osteoblástica, a sua função (reduz os níveis de colágeno tipo 1, IGF-1 e osteocalcina) e a sua sobrevivência (induz apoptose). Além disso, promove osteoclastogênese por aumentar os níveis de RANKL. Seus efeitos colaterais são dose-dependentes (pior efeito quanto maior a dose acumulada); além disso, leva à diminuição na absorção intestinal de cálcio e aumento na sua excreção renal, favorecendo um balanço negativo, associado ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo persistente. B2. Inibidores da calcineurina: tanto o tacrolimus quanto a ciclosporina têm associação com osteoporose. Nenhum estudo mostrou aumento da incidência de fraturas em humanos; os dados disponíveis são de modelos animais livres da influência de corticoide. B3. Outras terapias imunossuppressoras: possuem efeito protetor sobre o osso por possibilitarem menor exposição ao corticóide. O sirolimo parece interferir na proliferação de osteoblastos in vitro. Nesse sentido, o everolimo parece ser melhor por ter efeito inibitório sobre osteoclastos e estimulatório sobre a proliferação de osteoblastos. Os pacientes com taxa de filtração glomerular menor do que 70 ml/min após o transplante estão sob risco aumentado para o desenvolvimento de hiperparatireoidismo persistente ou de novo. A perda crônica e progressiva da função renal após o transplante pode levar às mesmas anormalidades histológicas ósseas observadas antes do transplante. Consequências sobre o metabolismo ósseo-mineral: A1. PTH: o paratormônio apresenta uma queda rápida em seus níveis (> 50%) nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante devido a redução na massa funcional da glândula paratireoide. Esse fenômeno é causado pela normalização ou, ao menos, melhora dos níveis previamente anormais de cálcio, fósforo e vitamina D séricos. Após esse período, o declínio do PTH é mais gradual, atribuído a involução incompleta e lenta da paratireoide. Mais de 25% dos transplantados renais mantêm PTH anormalmente elevado apesar de atingirem função renal normal, explicada pela hiperplasia irreversível da glândula. Os fatores de risco para hiperparatireoidismo persistente são longo período de doença renal crônica, PTH elevado no período dialítico, hiperfosfatemia não controlada no período dialítico. A2. Hipercalcemia: o PTH persistentemente elevado após o transplante, desproporcional à função renal atingida pelo enxerto, provoca hipercalcemia. Após um transplante renal bem sucedido, os seguintes fatores levam a hipercalcemia por aumentar a liberação óssea de cálcio: resolução da uremia, melhora da hiperfosfatemia, melhora da produção endógena de vitamina D, excreção pelo rim normofuncionante de antagonistas do PTH e um certo grau de

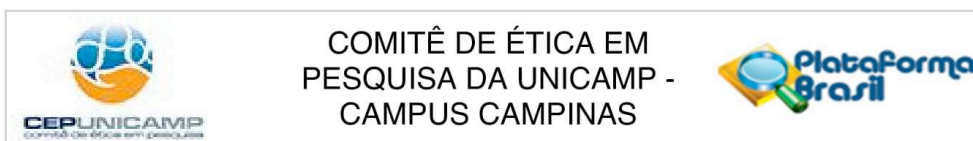
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

tubulopatia do enxerto. A3. Hipofosfatemia: a grande maioria dos pacientes desenvolve hipofosfatemia após o transplante renal, com alguns relatos chegando a 90% de incidência. Os motivos para esse achado são: o efeito fosfatúrico do PTH, tubulopatia proximal do enxerto, hipersensibilidade tubular ao PTH, denervação renal no ato cirúrgico (efeito independente do PTH). Uma rápida diminuição na densidade mineral óssea é notada nos primeiros 6 meses após o transplante renal. Após esse período, a densidade óssea parece diminuir num ritmo mais lento, em parte pela redução na dose do corticoide. A medida da densidade mineral óssea se correlaciona com risco de fraturas após o transplante. Sete a 10% dos pacientes transplantados sofrerão ao menos uma fratura ao longo de suas vidas. O risco de fratura após o transplante renal é 360 – 380% maior nesses pacientes quando comparados à população normal. O risco de fratura nos primeiros 3 anos após o transplante é 30% maior nesses pacientes quando comparado aos pacientes que permanecem em hemodiálise. Após 10 anos do transplante, o paciente apresenta um risco para fraturas apenas duas vezes acima do risco estimado para a população normal. Outros fatores de risco para fraturas nessa população, além do uso dos corticoides e da IRC, são: neuropatia periférica, doença vascular periférica, diminuição da acuidade visual, idade avançada, sexo feminino, diabetes mellitus, menopausa, transplante pâncreas-rim. Opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo do hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal. A) Tratamento conservador: Não havendo hipercalcemia grave, pode-se apenas observar a evolução dos parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral-ósseo, aguardando uma possível reversão espontânea do hiperparatireoidismo após o transplante. Como parte do tratamento conservador, pode-se usar diuréticos de alça na tentativa de controlar a calcemia. Além disso, compostos de fósforo podem ser prescritos para correção da hipofosfatemia. Essas medidas podem levar a uma melhora laboratorial transitória porém não têm eficácia comprovada a longo prazo. Uma intervenção específica está indicada nos casos de hipercalcemia grave (cálcio sérico > 11,0 mg/dl) independente do tempo de transplante, ou quando a hipercalcemia persistir por tempo superior a 1 ano após o transplante ou se o paciente apresentar hipercalcemia sintomática (incluindo piora da função do enxerto). B) Paratireoidectomia: Atualmente, é o tratamento de escolha para os casos de hiperparatireoidismo persistente após o transplante. Possui algumas complicações potenciais. As principais são: risco de hipocalcemia aguda sustentada (hipoparatiroidismo pós-cirúrgico); recorrência ou persistência de hiperparatireoidismo em 10-20% dos pacientes tratados dependendo da técnica utilizada (parcial, total ou total com implante); síndrome de fome óssea (hipocalcemia aguda grave e de difícil manejo); complicações locais como infecção de ferida operatória, lesões de nervos; piora da função renal no pós-operatório. No Brasil,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

esse é o único tratamento definitivo disponível pelo SUS. Porém, na prática, encontramos dificuldades para indicá-lo devido à grande demanda pelo procedimento. Além disso, poucos centros oferecem o tratamento. C) Calcimiméticos – cinacalcete: Introduzido há pouco tempo como alternativa terapêutica para o tratamento da hipercalcemia decorrente do hiperparatireoidismo persistente em receptores de transplante renal, seu uso já está bem estabelecido nos pacientes renais crônicos em terapia renal substitutiva com hiperparatireoidismo secundário grave. Artigos publicados recentemente sobre o uso do cinacalcete em pacientes transplantados renais mostraram controle adequado do cálcio, com melhora simultânea na fosfatemia e nível sérico do PTH. A função renal parece não sofrer alteração com o uso da droga, bem como as doses das medicações imunossupressoras. Alguns casos apresentam recorrência da hipercalcemia e elevação do PTH após a suspensão do cinacalcete, colocando em dúvida se a medicação realmente age no sentido de reverter o processo causal do hiperparatireoidismo; fato é que a droga não causa involução da glândula hiperplásica. Ainda não existem marcadores disponíveis que nos indiquem quanto tempo devemos utilizar a medicação a fim de evitar tal recorrência. Talvez, o PTH pré transplante muito elevado (> 500 - 800 pg/dl) seja um indicador de recorrência, refletindo uma real indicação cirúrgica. Na prática clínica, apresenta-se como uma droga segura e com poucos efeitos colaterais, sendo os principais de trato gastrointestinal, principalmente náuseas e vômitos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia do cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo persistente pós-transplante renal.

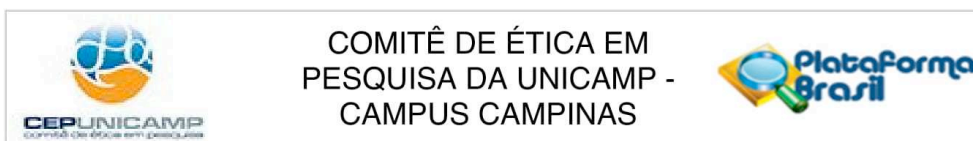
Objetivo Secundário:

Avaliar a eficácia do cinacalcete no controle da hipercalcemia; Avaliar a eficácia do cinacalcete no controle da hipofosfatemia; Avaliar a eficácia do cinacalcete no controle do PTH; Avaliar a tolerância ao cinacalcete quanto aos possíveis efeitos colaterais; Identificar possíveis fatores preditores em nossa população para ausência de resposta ao cinacalcete; Avaliar o impacto do uso do cinacalcete sobre a função do enxerto renal; Avaliar a ocorrência de episódios de rejeição aguda após o início do uso do cinacalcete; Comparar os resultados do tratamento com cinacalcete com uma série de pacientes com hiperparatireoidismo persistente pós transplante submetidos a paratireoidectomia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

O pesquisador avalia não haver riscos, por se tratar de estudo retrospectivo observacional.

Benefícios:

Não há benefício direto, embora haja benefício social, já que será possível observar a resposta ao tratamento para adequado controle do metabolismo ósseo-mineral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Trata-se de um estudo retrospectivo que envolve pacientes transplantados renais adultos do serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), que evoluíram com hiperparatireoidismo persistente após o transplante, que estão em tratamento com cinacalcete comparados a um grupo tratado com paratireoidectomia. Serão levantados os seguintes dados a partir dos prontuários médicos dos pacientes:

- a) demográficos: idade, sexo, raça, causa da doença renal crônica, tempo em diálise, tempo desde o transplante até o início do tratamento, tipo de doador, comorbidades, tratamentos prévios já realizados para o hiperparatireoidismo, histórico de fraturas.
- b) radiológicos: número de glândulas visualizadas no USG cervical e cintilografia das paratireoides; tamanho das glândulas hiperplasiadas.
- c) Laboratoriais pré-tratamento com cinacalcete ou paratireoidectomia: valores evolutivos de PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e creatinina séricos desde o transplante até o momento da intervenção.
- d) Laboratoriais durante o tratamento com cinacalcete ou após paratireoidectomia: valores evolutivos de PTH, cálcio, cálcio iônico, fósforo, fosfatase alcalina e creatinina séricos.
- e) Clínicos: tolerância ao medicamento bem como os efeitos colaterais comumente relatados, causa das interrupções, dose utilizada do cinacalcete e das medicações adjuvantes (vitamina D3, furosemida).

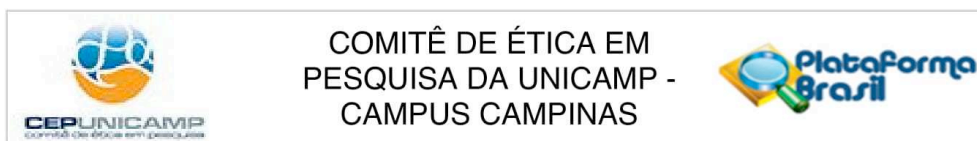
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pela pesquisadora e complementada por autorização do Coordenador de Assistência do HC/FCM/Unicamp. Foi solicitada a dispensa do TCLE, com o argumento de tratar-se de estudo retrospectivo de prontuários, tendo encaminhado uma carta com todas as justificativas que se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, com dispensa do TCLE.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

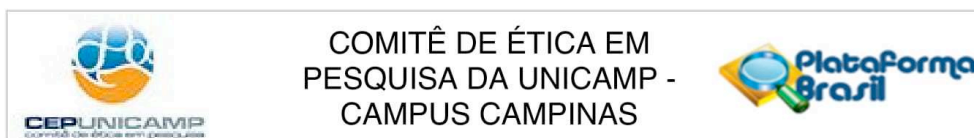
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.762.285

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_787600.pdf	10/09/2016 11:20:10		Aceito
Outros	documento.pdf	10/09/2016 11:19:18	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito
Outros	foto.pdf	10/09/2016 11:13:53	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito
Outros	id_funcional.pdf	10/09/2016 11:13:12	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito
Outros	Curriculum_Lattes.pdf	10/09/2016 11:12:40	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle.pdf	10/09/2016 11:11:50	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa_retro_final.pdf	10/09/2016 11:11:24	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/09/2016 11:11:02	Gabriel Giollo Rivelli	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 05 de Outubro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br