

O enigma da paratireoidectomia versus cinacalcet no tratamento do hiperparatireoidismo pós-transplante

The conundrum of parathyroidectomy vs cinacalcet for treatment of post-transplant hyperparathyroidism

Autores

Rima Patel¹

Rowena Delos Santos¹ 

¹Washington University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Nephrology, United States.

O hiperparatireoidismo persistente em pacientes transplantados renais tem sido associado a aumento da mortalidade, maior risco de perda de aloenxerto e maior risco de o paciente desenvolver fraturas e doenças ósseas.^{1,2} O tratamento do hiperparatireoidismo persistente após transplante renal permanece controverso para os especialistas em transplante. Existem opiniões divergentes quanto a se o cinacalcet ou a paratireoidectomia levam a melhores resultados para o paciente. Assim, o objetivo de qualquer tratamento seria não apenas melhorar os resultados laboratoriais, mas também aprimorar ou estabilizar os resultados do enxerto, reduzir a mortalidade e melhorar a saúde óssea, e deve ser considerado quando opções de tratamento estão sendo avaliadas.

Nesta edição do *Brazilian Journal of Nephrology*, Rivelli et al.³ avaliaram retrospectivamente a paratireoidectomia total com implante de uma pequena porção de uma glândula paratireóide no deltoide versus o uso de cinacalcet para o tratamento de hiperparatireoidismo grave persistente após o transplante renal. Os parâmetros avaliados incluem alterações nos níveis séricos de cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina ao longo de 12 meses de intervenção. Os dados obtidos indicam que os pacientes submetidos à paratireoidectomia tiveram melhora na hipercalcemia e hipofosfatemia e elevaram o PTH mais rapidamente e com mais eficácia do que aqueles que receberam cinacalcet. No entanto, aqueles que foram submetidos à paratireoidectomia também apresentaram redução na função renal ao final do período de seguimento de 12 meses em comparação com os pacientes do grupo cinacalcet, embora os autores mostrem que

o grupo de paratireoidectomia apresentava função renal um pouco pior no início do estudo.

Uma análise retrospectiva conduzida por Tseng et al.⁴ corroborou os achados de função renal reduzida aos 12 meses, no entanto, mostrou recuperação renal aos 15 meses em comparação com um grupo de coorte de receptores de transplante renal que não foram submetidos à paratireoidectomia. Seguir os participantes do estudo Rivelli por um período mais longo poderia gerar resultados semelhantes. Além disso, em uma análise retrospectiva, Kandil et al.⁵ também encontraram redução na TFG em pacientes com paratireoidectomia, mas não mostrou alteração na sobrevida do enxerto em três anos. Postula-se que o mecanismo para essa alteração na função renal se deva à perda de efeitos vasodilatadores nos vasos pré-glomerulares e vasoconstrição nas arteríolas eferentes. Acredita-se que a piora na TFG se deva à reversão da hiperfiltração glomerular e não necessariamente à piora da função renal, como evidenciado por uma semelhante sobrevida do enxerto em três anos. Em um estudo randomizado e aberto conduzido por Cruzado e cols.⁶, comparando cinacalcet e paratireoidectomia, não houve diferença significativa na função renal entre os grupos após o tratamento.

Embora o grupo cinacalcet no estudo Rivelli tenha sido mais lento para alcançar uma melhora nos níveis séricos de cálcio, o estudo também mostra que 95% desses pacientes não atingiram a normalização do PTH. Um estudo randomizado comparando o cinacalcet ao placebo, conduzido por Evenepoel et al.⁷ mostrou que, embora o cinacalcet possa melhorar os parâmetros bioquímicos, como confirmado pelo

Data de submissão: 13/05/2020.

Data de aprovação: 18/05/2020.

Correspondência para:

Rowena Delos Santos

E-mail: delossantos@wustl.edu

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0107>



presente estudo, não houve diferença significativa entre o cinacalcet e o placebo na densidade mineral óssea no colo do fêmur mostrada pelo exame DEXA. É importante notar que este estudo foi realizado por 52 semanas e, com a retirada do cinacalcet, o PTH se recuperou para uma média de 234 pg/mL no grupo cinacalcet vs 277 pg/mL no grupo placebo. Isso sugere que para pacientes com hiperparatireoidismo grave e persistente após o transplante, houve uma regressão muito limitada, quando houve, da hiperplasia da paratireóide em comparação ao tratamento com cinacalcet. Embora se possa argumentar que a involução da glândula requeira tempo, apenas um estudo com seguimento muito mais longo, como 5 a 10 anos, seria capaz de ajudar a elucidar essa questão.

Um estudo conduzido por Borchhardt e colaboradores⁸ sugere um risco de doença óssea adinâmica com o uso de cinacalcet em pacientes transplantados. Um estudo de controle randomizado realizado por Cruzado e cols.⁶ comparando cinacalcet e paratireoidectomia indicou que os pacientes do grupo paratireoidectomia tiveram benefício na densidade mineral óssea, enquanto o grupo cinacalcet não teve. Portanto, embora ambos os métodos melhorem os parâmetros laboratoriais, existem evidências que sugerem que a paratireoidectomia pode ser mais benéfica para a saúde geral dos ossos.

Houve limitações no presente estudo, incluindo as diferenças significativas de período temporal entre os dois grupos. Esses períodos apresentaram padrões diferentes de prescrições de imunossupressão de indução e manutenção e, portanto, diferiram na função renal e na sobrevivência do aloenxerto. No geral, há uma escassez de dados sobre os resultados clínicos nessa coorte de pacientes e muitos dos dados que existem atualmente, gerados de forma semelhante, têm pequenos tamanhos de amostra. Pesquisas futuras devem incluir mais indicadores de saúde óssea, saúde cardiovascular, mortalidade e sobrevida de aloenxertos, a fim de otimizar o atendimento de pacientes transplantados com hiperparatireoidismo persistente pós-transplante. O potencial de agravamento da função do aloenxerto observado neste estudo e em outros é preocupante, e estudos maiores e randomizados de controle são indicados para avaliar isso no futuro. Seria muito útil termos outros estudos analisando os efeitos a longo prazo do uso prolongado de cinacalcet no aloenxerto renal e na saúde óssea.

Com os dados atuais, de nosso centro, recomendamos que pacientes com PTH significativamente elevado (definido como > 1000 pg/mL sem uso de calcimimético ou

500 pg/mL com uso de calcimimético) sejam submetidos a paratireoidectomia subtotal antes do transplante. Monitoramos cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina durante o primeiro ano, e tratamos clinicamente sem o uso de cinacalcet devido à possibilidade de resolução do hiperparatireoidismo secundário após o transplante. No entanto, pacientes com hiperparatireoidismo persistente após o primeiro ano do transplante são encaminhados para paratireoidectomia subtotal. Os pacientes que não desejam se submeter à cirurgia ou são de alto risco para cirurgia, são tratados com cinacalcet.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Rima Patel e Rowena Delos Santos contribuíram substancialmente para a concepção e/ou formatação do trabalho, redação ou revisão crítica do trabalho e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Pihlström H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März 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):351-359.
2. 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. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(10):2653-2663.
3. Rivelli GG, Lopes de Lima M, Mazzali M. Therapy for persistent hypercalcemic hyperparathyroidism post-renal transplant: cinacalcet versus parathyroidectomy. *Braz. J Nephrol*. 2020.
4. Tseng PY, Yang WC, Yang CY, Targ DC. Long-term outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40(4):386-394.
5. Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S, et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Med Sci*. 2010;339(5):420-424.
6. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(8):2487-2494.
7. 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. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(11):2545-2555.
8. Borchhardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, Benesch T, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol*. 2010;31(6):482-489.