



Tratamento do Hiperparatireoidismo secundário (HPTS) Treatment of Hyperparathyroidism (SHPT)

Autores

Fabiana Rodrigues
Hernandes¹ 

Patrícia Goldenstein² 

Melani Ribeiro Custódio³ 

¹Faculdade Santa Marcelina,
São Paulo, SP, Brasil.

²Hospital Israelita Albert
Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade de São Paulo,
Faculdade de Medicina, São
Paulo, SP, Brasil.

PACIENTES COM DRC E3-5

1. Os níveis ideais de PTH não estão estabelecidos para pacientes com DRC E3-5 (Evidência).

1.1 Se os níveis séricos de PTH estiverem em elevação progressiva ou persistentemente acima do valor de referência para o método, deve-se avaliar os níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P), fração de excreção urinária de P (se disponível), fosfatase alcalina (FA) e 25-hidroxivitamina D (25-vit D) (Evidência).

1.2 As alterações encontradas devem ser corrigidas: sais de Ca para hipocalcemia, orientação dietética e/ou uso de quelantes de P para hiperfosfatemia e uso de ergocalciferol (vitamina D2) ou colecalciferol (vitamina D3) para hipovitaminose D (Evidência).

1.3 Para pacientes com níveis de PTH persistentemente elevados, apesar da correção dos parâmetros citados nos subitens 1.2, o tratamento com calcitriol, na dose inicial de 0,25-0,5 mcg/dia, deve ser considerado (Evidência).

PACIENTES COM DRC E5D

2. Os níveis de PTH para pacientes com DRC E5D devem ser mantidos dentro do nível-alvo de 2 a 9 vezes o valor superior do método.

2.1 Para pacientes com PTH em elevação progressiva, mesmo que dentro do nível-alvo, ou acima de 9 vezes o valor de referência para o método, medidas de controle do Ca e P e o uso de análogos

da vitamina D (como o paricalcitol) e/ou calcimiméticos (como o cinacalcete) devem ser implementados (Evidência).

3. Para a escolha da droga para iniciar o tratamento do HPTS, devem ser levados em consideração os níveis séricos do Ca e P.

3.1 Na presença de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, o uso de paricalcitol deve ser evitado. Nesse caso, recomenda-se iniciar o tratamento com cinacalcete (Evidência).

3.2 Em caso de hipocalcemia, o uso de cinacalcete deve ser evitado até a correção da hipocalcemia. Recomenda-se iniciar o tratamento com paricalcitol (Evidência).

3.3 O uso do calcitriol oral na forma de pulsoterapia está reservado para pacientes em tratamento conservador, em diálise peritoneal e naqueles com HPTS persistente pós-Tx, com disfunção do enxerto (Opinião).

4. Pacientes tratados com paricalcitol que desenvolvam hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia devem ter a dose da medicação reduzida ou suspensa e, se necessário, acrescentar o cinacalcete ao esquema terapêutico (Evidência).

5. Pacientes tratados com cinacalcete, que desenvolvam hipocalcemia, devem ter sua dose reduzida ou suspensa e, se necessário, acrescentar paricalcitol ao esquema terapêutico (Evidência).

6. A associação de paricalcitol e cinacalcete é recomendada para otimizar o controle dos níveis séricos de PTH (Evidência).

Data de submissão: 24/06/2021.

Data de aprovação: 01/07/2021.

Correspondência para:

Melani Ribeiro Custódio.
E-mail: melrcustodio@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S107>



7. A titulação da dose de paricalcitol e cinacalcete pode ser feita a cada 2-4 semanas, com monitorização dos níveis séricos de Ca, P e PTH, com o objetivo de mantê-los dentro de seus níveis-alvo (Opinião).

8. Pacientes que apresentem níveis séricos de PTH abaixo de 150 pg/mL devem ter o uso de paricalcitol e/ou cinacalcete suspensos (Evidência).

9. Pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico do HPTS, com paricalcitol e/ou cinacalcete, devem ser encaminhados para paratireoidectomia (Evidência).

RACIONAL

O HPTS é uma doença progressiva, associada ao aumento de morbidade e mortalidade. Apesar das restrições, apenas as alterações bioquímicas guiam a intervenção terapêutica. Além disso, as terapias para o controle do HPTS têm várias limitações, dificultando alcançar as metas atuais estabelecidas pelo KDIGO¹.

Os níveis séricos ideais de PTH para os pacientes com DRC E3-5D ainda não foram estabelecidos. Nos estágios iniciais da DRC, em resposta à perda da função renal, ocorre elevação do PTH, visando manter os níveis de Ca e P dentro da normalidade. Nem sempre é possível distinguir quando essa alteração do PTH se torna anormal, por isso, quando há uma elevação progressiva, devem ser realizadas dosagens mais frequentes desse hormônio. Os níveis séricos da FA, analisados em conjunto com o PTH, são importantes para acompanhar a progressão e o tratamento do HPTS, em todos os estágios da DRC².

Para os pacientes em tratamento conservador, a suplementação de Ca deve ser feita somente naqueles com hipocalcemia, para evitar o risco de calcificação vascular³. E, na presença de hiperfosfatemia, iniciar dieta pobre em P e quelantes à base de Ca, monitorando a fração de excreção de P⁴.

A hipovitaminose D está associada à progressão e gravidade do HPTS, sendo recomendado seu tratamento com suplementação de vitamina D⁵⁻⁷. É importante lembrar que o calcitriol não deve ser usado nessa situação, assim como as apresentações da vitamina D, associadas a Ca ou outras vitaminas, não são recomendadas.

O uso de análogo da vitamina D, calcitriol oral, em pacientes com DRC 3-5D tem sido discutido. O KDIGO 2009 sugere que elevações moderadas de PTH devem, provavelmente, corresponder a uma resposta

adaptativa à perda de função renal, conforme comentado previamente, ficando o uso do calcitriol reservado para os pacientes que apresentem elevação progressiva do PTH^{8,9}.

Assim como no tratamento conservador, os níveis séricos ideais de PTH para pacientes em diálise não estão estabelecidos. Fatores ligados à metodologia empregada na dosagem do PTH, a falta de correlação entre histologia óssea e valores intermediários de PTH, dificultam a determinação de níveis ótimos desse hormônio^{10,11}. Sabe-se que os extremos dos valores do PTH devem ser evitados, visto que há estudos demonstrando aumento da mortalidade associado a níveis muito reduzidos ou aumentados de PTH^{12,13}. Dessa forma, o KDIGO sugeriu valores entre 2 a 9 vezes o valor superior do método e, se houver tendência de aumento dos níveis séricos de PTH, um esquema terapêutico deve ser proposto, visando ao retorno aos níveis sugeridos¹.

Com a progressão do HPTS, há uma modificação histológica das glândulas paratireoides. A hiperplasia difusa passa a ser nodular, com menor expressão dos receptores da vitamina D (VDR) e receptor sensível ao Ca (CaR), podendo resultar em uma resistência ao tratamento farmacológico. Assim, além do controle dos níveis séricos de Ca, P e vitamina D, as drogas que atuam na modulação e/ou expressão desses receptores são mais eficazes no tratamento do HPTS, como os análogos da vitamina D (paricalcitol) e os calcimiméticos (cinacalcete)^{14,15}. Todas essas drogas são, igualmente, consideradas de primeira linha para se iniciar o tratamento do HPTS. Dessa forma, o critério de escolha da droga deve se basear nos níveis séricos de Ca e P. Se seus níveis séricos estiverem dentro da normalidade, qualquer uma das medicações, isto é, paricalcitol ou cinacalcete, pode ser iniciada, a critério do nefrologista. Na presença de hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia, o tratamento deve ser iniciado com cinacalcete. Por outro lado, se o paciente apresentar hipocalcemia, o tratamento deve ser com paricalcitol.

O calcitriol, um ativador não seletivo do VDR, foi o primeiro agente terapêutico introduzido para o tratamento do HPTS. O calcitriol oral pode ser administrado na forma de dose alta intermitente (pulsoterapia) nos pacientes em tratamento conservador, em diálise peritoneal e naqueles com HPT persistente pós-Tx, com disfunção do enxerto. O tratamento com calcitriol pode levar a efeitos indesejáveis, como hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia pela maior absorção intestinal de Ca e P, aumentando o risco de calcificação

vascular e mortalidade¹⁴. Outra complicação do uso do calcitriol é a supressão excessiva do PTH, o que favorece o desenvolvimento da doença óssea adinâmica, reiterando a necessidade de monitorar o tratamento com dosagens de PTH e FA¹⁶.

O paricalcitol, um ativador seletivo do VDR, é uma droga cujo mecanismo de ação se diferencia do calcitriol por apresentar uma afinidade maior para a glândula paratireoide do que para o intestino. Dessa forma, promove a supressão do PTH com uma menor incidência de efeitos colaterais, como a hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia. Sua eficácia e tolerância são bem descritas¹⁷, sendo que no nosso meio somente a apresentação IV está disponível. Estudos comparativos entre calcitriol e paricalcitol mostraram que o paricalcitol suprime o PTH mais rapidamente e com menor ocorrência de hipercalcemia¹⁸, além de que pacientes em uso de paricalcitol parecem ter maior sobrevida¹⁹. Outro estudo demonstrou resultados discordantes, por exemplo, não evidenciando a superioridade do paricalcitol em relação ao calcitriol na redução dos níveis séricos de PTH ou no aparecimento de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia²⁰.

Diversos fatores estão associados à falta de resposta ao tratamento com calcitriol/paricalcitol, entre eles o desenvolvimento de hiperplasia monoclonal das glândulas paratireoides (autônomas), que têm número reduzido de VDR e CaR, além do desenvolvimento de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, o que obriga a diminuição da dose ou suspensão da droga^{14,21}.

O cinacalcete, um calcimimético oral, modula alostericamente o CaR, aumentando a sensibilidade das células paratireoides ao Ca extracelular, diminuindo a produção e secreção de PTH e a concentração de Ca e P séricos^{22,23}. Está indicado no tratamento do HPTS como droga de primeira escolha, mesmo com os níveis séricos de cálcio e fósforo dentro dos limites da normalidade, ou na ausência de resposta do paciente ao tratamento com calcitriol/paricalcitol, por hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia¹. A escolha entre cinacalcete e paricalcitol como monoterapia nem sempre é fácil, devido às particularidades de cada droga, mesmo quando os níveis de Ca e P permitem²⁴. Estudos reportam que ambas as drogas são igualmente eficazes no controle do HPTS leve ou moderado, juntamente com as outras medidas-padrão^{25,26}. Além de suas ações clássicas, estudos mostraram outros efeitos benéficos do cinacalcete, como menor progressão da calcificação

vascular, redução de eventos cardiovasculares²⁷⁻²⁹ e incidência de fraturas clínicas³⁰.

A prescrição do cinacalcete deve começar sempre com a menor dose (30 mg) e, se necessário, ser aumentada a cada 2-4 semanas, com novos controles do Ca, P e PTH. Vale ressaltar que, para melhor absorção da droga, o cinacalcete deve ser sempre administrado imediatamente após as maiores refeições do dia. O cinacalcete apresenta, como efeitos colaterais mais comuns, hipocalcemia e intolerância gastrointestinal¹⁴. A conduta em caso de hipocalcemia depende da gravidade, mas, geralmente, requer a diminuição da dose do cinacalcete, associação de análogos da vitamina D e, se necessário, a suplementação de Ca³¹ que, se houver indicação, pode ser feita também com quelantes de P a base de Ca (acrescentar no texto). Nos casos de hipocalcemia grave, recomenda-se a suspensão do cinacalcete até que os valores do Ca estejam dentro da normalidade. Com relação à intolerância gástrica, que geralmente acontece após doses iguais ou maiores que 60 mg, recomendamos, antes da suspensão do cinacalcete, o fracionamento das doses conforme a preferência do paciente. A associação de inibidores de bomba de prótons e/ou antieméticos, muitas vezes melhora a intolerância gástrica ao cinacalcete³².

A falência do tratamento com cinacalcete está relacionada principalmente aos seus efeitos colaterais e à presença de HPTS grave³³. Assim, considerando também os fatores que levam à ineficácia do calcitriol/paricalcitol, uma estratégia a ser considerada é a associação das duas drogas, principalmente para os pacientes com HPTS grave. Vale a pena ressaltar que essas drogas, além de apresentarem mecanismos de ação diferentes, têm ação complementar, visto que o cinacalcete, ao ativar o CaR, também aumenta a expressão do VDR³⁴. Outra vantagem dessa associação é que o cinacalcete minimiza os efeitos colaterais do calcitriol/paricalcitol e vice-versa. O estudo de Moe e cols. mostrou que a adição de cinacalcete ao tratamento de um grupo de pacientes que já estava usando calcitriol, seus análogos ou ativadores seletivos do VDR, permitiu que uma maior proporção de pacientes atingisse níveis adequados de Ca, P e PTH³⁵.

O uso do cinacalcete no tratamento conservador é *off label* e controverso entre os nefrologistas^{36,37}, mas tem sido considerado em casos de pacientes que, apesar do uso da 25 vitamina D e calcitriol, persistem com PTH elevado. Entretanto, nesses casos, a associação do

cinacalcete é feita em doses baixas, 30 mg, podendo ser usado diariamente, em dias alternados ou 3 vezes por semana, conforme a necessidade do paciente. O uso do cinacalcete nessas condições requer um monitoramento mais frequente do Ca, P e PTH^{38,39}.

O HPTS é uma doença com fisiopatologia complexa, e um tratamento eficaz provavelmente inclui várias drogas. E para pacientes que não respondem à terapêutica clínica, ou seja, que desenvolvem HPTS refratário, é indicada a paratireoidectomia^{40,41}.

REFERÊNCIAS

- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul 1;92(1):P26-36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
- Bover J, Ureña P, Aguilar A, Mazzaferro S, Benito S, López-Báez V, et al. Alkaline Phosphatases in the Complex Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders. *Calcif Tissue Int.* 2018 Aug;103(2):111-24. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0399-z>
- Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007 Nov 2;72(10):P1255-61. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002518>
- Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):286-91. <https://doi.org/10.2215/CJN.05420709>
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
- Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):36-43. <https://doi.org/10.1159/000098561>
- Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr.* 2009 Jan 1;19(1):P38-43. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.10.005>
- Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Cozzolino M. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol.* 2014 Mar;12(2):339-49. <https://doi.org/10.2174/15701611113119990024>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
- Souberbielle J-C, Boutten A, Carlier M-C, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int.* 2006 Jul 2;70(2):P345-50. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001606>
- Barreto FC, Barreto DV, Moysés RMA, Neves KR, Canziani MEF, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008 Mar 2;73(6):P771-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002769>
- Frazão JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009 Jul;18(4):303-7. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32832c4df0>
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep 1;52(3):P519-30. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):913-21. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710>
- Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002 Aug 1;62(2):P367-74. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00450.x>
- Ho LT, Sprague SM. Renal osteodystrophy in chronic renal failure. *Semin Nephrol.* 2002 Nov 1;22(6):P488-93. <https://doi.org/10.1053/snep.2002.35965>
- Dyer CA. Safety and tolerability of paricalcitol in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Sep;12(5):717-28. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.791675>
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003 Apr 1;63(4):P1483-90. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x>
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):446-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022536>
- Cai P, Tang X, Qin W, Ji L, Li Z. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2016 Apr;48(4):571-84. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1195-6>
- Cozzolino M, Brancaccio D. Emerging role for the vitamin D receptor activator (VDRA), paricalcitol, in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Apr;9(6):947-54. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.6.947>
- Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Román-García P, Poutel DT, López-Hernández F, Rodríguez-Puyol D. New therapies: calcimimetics, phosphate binders and vitamin D receptor activators. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):609-16. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1462-9>
- Goodman WG. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: rationale for use and results from clinical trials. *Pediatr Nephrol.* 2003 Dec;18(12):1206-10. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1290-2>
- Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, et al. Effect of cinacalcet and vitamin D analogs on fibroblast growth factor-23 during the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun;10(6):1021-30. <https://doi.org/10.2215/CJN.03270314>
- Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, et al. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun 5;10(6):1031-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.07050714>
- Xu J, Yang Y, Ma L, Fu P, Peng H. Cinacalcet plus vitamin D versus vitamin D alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2019 Nov;51(11):2027-36. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02271-6>
- Torres PAU, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease.

- Kidney Int. 2012 Jul 1;82(1):P19-25. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.69>
28. Caudrillier A, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, Massy ZA. Calcium-sensing receptor as a potential modulator of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2010 Jan-Feb;23(1):17-22.
 29. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Druke TB, Floege J, et al. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep;2(5):898-905. <https://doi.org/10.2215/CJN.04381206>
 30. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun;26(6):1466-75. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040414>
 31. Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA, et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jul;23(7):2311-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn026>
 32. Bover J, Ureña P, Ruiz-García C, da Silva I, Lescano P, del Carpio, et al. Clinical and practical use of calcimimetics in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jan 7;11(1):161-74. <https://doi.org/10.2215/CJN.01760215>
 33. Rottembourg J, Ureña-Torres P, Toledano D, Gueutin V, Hamani A, Coldefy O, et al. Factors associated with parathyroid hormone control in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet in real-world clinical practice: Mimoso study. *Clin Kidney J.* 2019 Mar 18;12(6):871-9. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz021>
 34. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 May 1;292(5):F1390-5. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00262.2006>
 35. 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 Feb 1;67(2):P760-71. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67139.x>
 36. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco ALM, Jolly S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 Feb 1;53(2):P197-207. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.09.021>
 37. Address DL, Coyne DW, Kalantar-Zadeh K, Molitch ME, Zangeneh F, Sprague SM. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr Pract.* 2008 Jan-Feb;14(1):P18-27. <https://doi.org/10.4158/EP.14.1.18>
 38. Pérez-Ricart A, Galicia-Basart M, Comas-Sugrañes D, Cruzado-Garrit J-M, Segarra-Medrano A, Montoro-Ronsano J-B. Long-term effectiveness of cinacalcet in non-dialysis patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Jun 30;38(2):229-38. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0088>
 39. Orellana JM, Esteban RJ, Castilla YA, Fernández-Castillo R, Nozal-Fernández G, Esteban MA, et al. Use of cinacalcet for the management of hyperparathyroidism in patients with different degrees of renal failure. *Nefrologia.* 2016 Mar-Apr;36(2):121-5. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.017>
 40. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jun 7;13(6):952-61. <https://doi.org/10.2215/CJN.10390917>
 41. de Oliveira RB, da Silva EN, Charpinel DMF, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio E de A, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol.* 2011 Dec;33(4):457-62. <https://doi.org/10.1590/S0101-2802011000400011>