

Paratireoidectomia: ainda a melhor escolha para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário grave

Parathyroidectomy: still the best choice for the management of severe secondary hyperparathyroidism

Autores

Luiz Guilherme Fernandes Ramos¹ 

Daniela Del Pilar Vía Reque Cortes² 

Luciene Machado dos Reis² 

Fabio Luiz de Menezes Montenegro³ 

Sérgio Samir Arap³ 

Marília D'Elboux Guimarães Brescia³ 

Melani Ribeiro Custódio² 

Vanda Jorgetti² 

Rosilene Motta Elias^{1,2} 

Rosa Maria Affonso Moysés² 

¹Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Serviço de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 10/03/2023.

Data de aprovação: 25/07/2023.

Data de publicação: 01/12/2023.

Correspondência para:

Daniela Del Pilar Vía Reque Cortes.
E-mail: daniela.via.reque@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0024pt>

RESUMO

Introdução: O manejo do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma tarefa desafiadora com diversos fatores que contribuem para o fracasso do tratamento. A terapia calcimimética revolucionou o manejo do HPTS, levando a alterações nas indicações e no momento apropriado da paratireoidectomia (PTX) em todo o mundo. **Métodos:** Comparamos taxas de resposta às abordagens clínica vs. cirúrgica do HPTS em pacientes em diálise de manutenção (DRC 5D) e pacientes transplantados renais (TxR). Foi realizada uma análise retrospectiva dos achados de um ano de acompanhamento. Pacientes com DRC 5D foram divididos em 3 grupos de acordo com a estratégia de tratamento: paratireoidectomia, manejo clínico sem cinacalcete (denominado padrão - P) e com cinacalcete (P + CIN). Os pacientes com TxR foram divididos em 3 grupos: PTX, CIN (uso de cinacalcete) e observação (OBS). **Resultados:** Na DRC 5D, encontramos uma redução significativa do paratormônio (PTH) em todos os grupos. Apesar de todos os grupos apresentarem um PTH mais elevado no início do estudo, identificamos uma redução mais acentuada no grupo PTX. Com relação ao HPTS grave, a diferença entre os grupos foi evidentemente maior: 31%, 14% e 80% dos grupos P, P + CIN e PTX atingiram níveis adequados de PTH, respectivamente ($p < 0,0001$). Com relação à população TxR, embora a diferença não tenha sido tão impressionante, também foi observada uma taxa maior de sucesso no grupo PTX. **Conclusão:** A PTX ainda parece ser a melhor escolha de tratamento

ABSTRACT

Introduction: Management of secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a challenging endeavor with several factors contributing to treatment failure. Calcimimetic therapy has revolutionized the management of SHPT, leading to changes in indications and appropriate timing of parathyroidectomy (PTX) around the world. **Methods:** We compared response rates to clinical vs. surgical approaches to SHPT in patients on maintenance dialysis (CKD 5D) and in kidney transplant patients (Ktx). A retrospective analysis of the one-year follow-up findings was carried out. CKD 5D patients were divided into 3 groups according to treatment strategy: parathyroidectomy, clinical management without cinacalcet (named standard - STD) and with cinacalcet (STD + CIN). Ktx patients were divided into 3 groups: PTX, CIN (cinacalcet use), and observation (OBS). **Results:** In CKD 5D we found a significant parathormone (PTH) decrease in all groups. Despite all groups had a higher PTH at baseline, we identified a more pronounced reduction in the PTX group. Regarding severe SHPT, the difference among groups was evidently wider: 31%, 14% and 80% of STD, STD + CIN, and PTX groups reached adequate PTH levels, respectively ($p < 0.0001$). Concerning the Ktx population, although the difference was not so impressive, a higher rate of success in the PTX group was also observed. **Conclusion:** PTX still seems to be the best treatment choice for SHPT, especially in patients with prolonged diseases in unresourceful scenarios.

para o HPTS, especialmente em pacientes com doenças prolongadas em cenários sem recursos.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Hiperparatireoidismo Secundário; Cinacalcete; Paratireoidectomia; Transplante de Rim.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Hyperparathyroidism, Secondary; Cinacalcet; Parathyroidectomy; Kidney Transplantation.

INTRODUÇÃO

O distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) é um dos principais distúrbios metabólicos associados à doença renal crônica e altamente responsável pelo risco de eventos cardiovasculares, fraturas e óbito^{1,2}. A fisiopatologia subjacente ao HPTS envolve uma complexa interação de fatores, incluindo deficiência de vitamina D, hiperfosfatemia, hipocalcemia, diminuição da expressão renal e paratireoidiana de Klotho, bem como aumento do fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23, do inglês *fibroblast growth factor-23*)³. O cenário metabólico complexo também é modificado por uma variedade de fatores pós-transplante renal, incluindo o uso de drogas imunossupressoras e o grau de disfunção do enxerto⁴. Uma abordagem terapêutica integrativa e abrangente deve ter como alvo essas diversas vias, e a terapia clássica para o HPTS geralmente inclui quelantes de fosfato, ativadores do receptor de vitamina D (VDRAs, por sua sigla em inglês) e ajuste de diálise.

A introdução dos calcimiméticos representou um grande avanço no tratamento do HPTS², com excelentes resultados em termos de controle bioquímico e morbidade entre os pacientes nos EUA, Japão e alguns países europeus⁵. No entanto, a falta de dados concretos sobre a melhor forma de manejar o HPTS grave se reflete nas atuais diretrizes de prática clínica, que variam substancialmente de acordo com a organização⁶.

A população brasileira é de especial interesse, com uma alta prevalência de HPTS grave⁷, resultado do acesso limitado a VDRAs e calcimiméticos. Além disso, a paratireoidectomia (PTX) é realizada apenas

em alguns centros, o que leva a um alto número de pacientes com níveis séricos de PTH acima de 1.000 pg/mL⁷. Portanto, os centros de referência para terapia de DMO-DRC geralmente precisam lidar com uma lista de espera para a PTX, e os nefrologistas manejam esses pacientes tentando evitar a cirurgia. Neste estudo, testamos a hipótese de que os pacientes com HPTS grave apresentam uma resposta insatisfatória ao manejo clínico e devem ser encaminhados para a PTX.

MÉTODOS

POPULAÇÃO FONTE E COLETA DE DADOS

Neste estudo de coorte retrospectivo, nosso objetivo foi comparar a abordagem clínica vs. cirúrgica do HPTS entre pacientes com DRC 5D (pacientes em diálise de manutenção) e pacientes transplantados renais (TxR) do ambulatório de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil. O comitê de ética local aprovou o estudo (CAPesq nº 45163715.4.0000.0068).

Participaram 402 pacientes adultos em acompanhamento na clínica de DMO-DRC que tiveram pelo menos duas visitas entre 1º de julho de 2017 e 30 de junho de 2018. Conforme mostrado na Figura 1, os pacientes foram divididos em dois grupos: DRC (n = 268) e TxR (n = 134). No grupo DRC, 103 tinham HPTS (definido como PTH > 300 pg/mL). Uma terapia padrão que incluiu vitamina D nativa, ativadores do receptor de vitamina D (VDRAs) e quelantes de fosfato (à base de cálcio e não cálcio) foi prescrita a 28 desses pacientes (grupo P). O cinacalcete foi incorporado à terapia P em 62 pacientes (grupo P + CIN). A PTX foi realizada nos 13 pacientes restantes (grupo PTX). Também foi

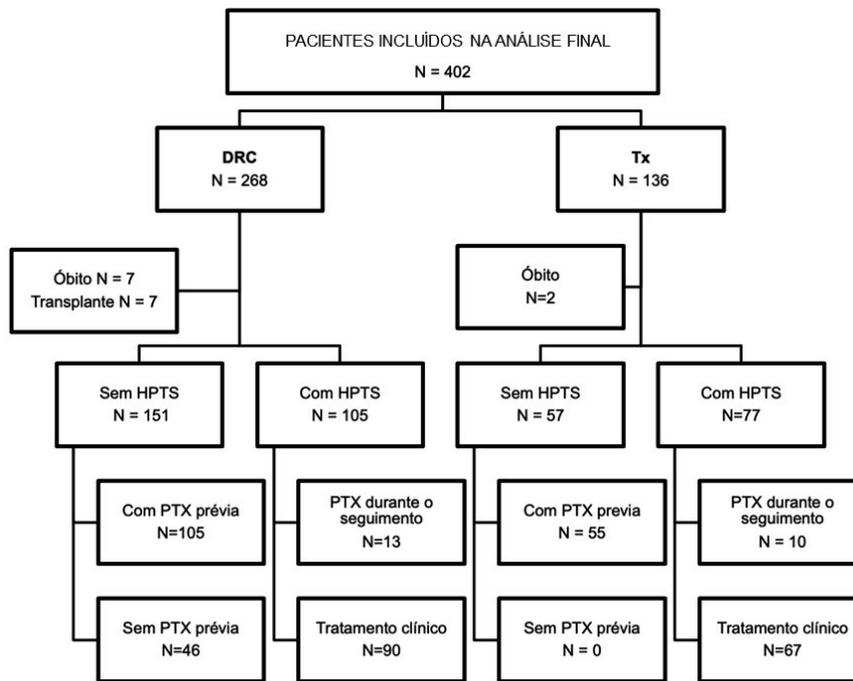


Figura 1. Fluxograma da seleção de pacientes.

realizada uma subanálise de pacientes com HPTS grave, definido como níveis basais de PTH > 800 pg/mL. No grupo TxR, 77 apresentaram HPTS (definido como PTH > 100 pg/mL e/ou cálcio ionizado sérico > 5,3 mg/dL). Uma terapia observacional foi aplicada a 31 participantes (grupo OBS), enquanto o cinacalcete foi prescrito a 36 (grupo CIN) e a PTX foi realizada em 10 pacientes (grupo PTX). Foi realizada uma subanálise de pacientes com HPTS grave, definido como níveis basais de PTH > 200 pg/mL e/ou cálcio ionizado sérico > 6,0 mg/dL.

Os dados foram coletados de prontuários eletrônicos e incluíram idade, sexo e alguns parâmetros laboratoriais de DMO-DRC. O cálcio ionizado sérico (CaI; RR = 4,49–5,29 mg/dL) foi medido por eletrodo seletivo de íons. O cálcio total sérico (CaT; intervalo de referência [RR] = 8,4–10,2 mg/dL), a fosfatase alcalina sérica (FA; RR = 35–104 U/L) e o fosfato sérico (P; RR = 2,7–4,5 mg/dL) foram medidos por meio de ensaio colorimétrico. O paratormônio intacto (PTHi; RR 15–65 pg/mL) e a 25-vitamina D sérica (RR = 30–100 ng/ml) foram medidos por eletroquimioluminescência.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média \pm DP ou mediana e percentis 25 e 75, de acordo com a distribuição. Comparamos variáveis contínuas entre

dois grupos usando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. ANOVA ou Kruskal-Wallis foram aplicados para comparação entre 3 ou mais grupos. O efeito da variação do tempo foi avaliado por ANOVA de medidas repetidas ou teste de Friedman de acordo com a distribuição dos dados. Para comparar variáveis categóricas, usamos o teste Qui-quadrado ou Fisher, conforme apropriado. O valor de $p < 0,05$ foi determinado como estatisticamente significativo. Para as análises estatísticas, utilizamos o SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago IL) e o software GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

GRUPO DRC 5D

Observamos uma redução significativa no PTH sérico em toda a coorte (de 996 pg/mL (563;1656) para 473 pg/mL (281;879), $p = 0,0001$). No entanto, quando cada grupo foi analisado separadamente, conforme mostrado na Tabela 1, os pacientes do grupo CIN apresentaram níveis mais elevados de P do que aqueles sob terapia P, enquanto os pacientes do grupo PTX apresentaram os níveis mais elevados de PTH e FA. Os níveis de 25-vitamina D aumentaram, enquanto os níveis de PTH diminuíram em todos os grupos. As alterações absolutas (valores laboratoriais

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES DO GRUPO DRC DE ACORDO COM O TRATAMENTO

Todos os pacientes	P N = 28		P + CIN N = 62		PTX N = 13		Alteração
	basal	acompanhamento	basal	acompanhamento	basal	acompanhamento	
Idade, anos	51 ± 14		51 ± 14		45 ± 13		
CaT, mg/dl	9,3 ± 1,0	9,1 ± 1,1 ^{b,c}	9,2 ± 0,9	9,1 ± 0,9	9,5 ± 1,3	8,5 ± 1,3 ^a	-1,0(-1,7/0,1) ^d
Cal, mg/dL	4,77 ± 0,49	4,72 ± 0,58 ^a	4,79 ± 0,51	4,71 ± 0,68	4,83 ± 0,62	4,43 ± 0,65	-0,37(-1,07/0,29) ^d
P, mg/dL	4,7 ± 1,5 ^c	4,8 ± 1,2	5,3 ± 1,6	4,7 ± 1,3 ^a	3,8 ± 1,9	4,5 ± 1,9	-0,9(-0,9/1,5)
FA, U/L	129(98/272) ^c	130(99/210) ^{a,c}	157(99/350) ^d	140(92/359) ^a	532(360/628) ^d	161(84/282) ^a	-413(-448/-109) ^d
PTH, pg/mL	825 (409/1.692)	390 (267/671) ^a	880 (560/1.621)	663 (338/1.237) ^{a,d}	1.587 (573/2.250) ^d	43(28/142) ^a	-1.456 (-2.107/-506) ^d
Vit.D, ng/mL	27,8 ± 10,0	31,9 ± 13,4 ^a	28,4 ± 10,6	30,2 ± 10,8 ^{a,d}	30,6 ± 12,6	40,3 ± 12,9 ^a	7,2(0/20,8)
<hr/>							
HPTS grave	N = 12	N = 12	N = 35	N = 35	N = 10	N = 10	
	basal	acompanhamento	basal	acompanhamento	basal	acompanhamento	
Idade, anos	50 ± 15		47 ± 15		43 ± 14		
CaT, mg/dl	9,6 ± 0,6	9,3 ± 1,2	9,2 ± 1,1	9,1 ± 0,9	9,7 ± 1,5	8,5 ± 1,4 ^a	-1,1(-2,2/-0,1) ^d
Cal, mg/dL	4,85 ± 0,40	4,80 ± 0,64	4,72 ± 0,57	4,61 ± 0,81	4,88 ± 0,69	4,36 ± 0,65	-0,42(-1,17/0,13) ^d
P, mg/dL	5,4 ± 1,3 ^b	4,9 ± 1,1	5,9 ± 1,4 ^b	4,9 ± 1,4 ^b	4,0 ± 2,0	4,8 ± 2,2	-0,8(-1,8/2,0)
FA, U/L	177(114/523)	109(99/401)	266(109/388)	217(99/441)	535(507/808)	205(84/302) ^a	-420(-457/-197) ^d
PTH, pg/mL	1.663 (1.078/2.140)	426 (244/1.556) ^a	1.394 (1.035/2.020)	856 (554/1.626) ^a	1.754 (1.368/2.644)	41 (29/136) ^{a,d}	-1.597 (-2.579/-1.120) ^d
Vit.D, ng/mL	28,3 ± 8,8	29,9 ± 10,8 ^b	25,8 ± 9,6	27,4 ± 10,3 ^a	29,6 ± 12,6	38,1 ± 13,7	2,1(-0,2/20,3)

CaT: cálcio total; Cal: cálcio ionizado; P: fósforo; FA: fosfatase alcalina; PTH: paratormônio; Vit.D: 25(OH)-vitamina D. ^ap < 0,05 vs. basal no mesmo grupo; No mesmo período de avaliação: ^bp < 0,05 vs. grupo PTX; ^cp < 0,05 vs. cinacalcete; ^dp < 0,05 vs. todos.

finais - iniciais) dos níveis de PTH e FA foram maiores nos pacientes submetidos à PTX. O PTH final ficou abaixo de 300 pg/mL em 62%, 26% e 85% dos pacientes dos grupos P, P + CIN e PTX, respectivamente, no final do período de acompanhamento ($p < 0,0001$, Figura 2A). Em pacientes com HPTS grave, observamos uma

redução mais ampla nos valores de CaT, CaI, PTH e FA no grupo PTX em comparação com os demais grupos (Tabela 1). Os níveis normais de PTH foram alcançados em 31%, 14% e 80% dos pacientes dos grupos P, P + CIN e PTX, respectivamente ($p < 0,0001$, Figura 2B).

GRUPO TRANSPLANTE RENAL

Houve uma redução nos níveis de PTH em todo o grupo, de uma mediana de 153 pg/mL (85; 303) para 29 pg/mL (24; 36), $p < 0,0001$. No entanto, conforme mostrado na Tabela 2, os pacientes do grupo OBS apresentaram os valores mais baixos de CaT e CaI no início do estudo, enquanto os pacientes do grupo PTX apresentaram o maior CaI e o menor P no mesmo período de tempo. Durante o acompanhamento, as alterações absolutas em PTH e FA foram semelhantes entre os grupos, enquanto as alterações em CaI e CaT foram maiores no grupo PTX. O CaI final foi maior entre os usuários de cinacalcete em comparação com os outros dois grupos. No final do período de acompanhamento, 80% dos pacientes do grupo OBS, 76% dos pacientes do grupo CIN e 90% dos pacientes do grupo PTX apresentaram PTH e CaI dentro da normalidade ($p = 0,023$; Figura 2C). Não foi observada diferença significativa na função do enxerto em nenhum grupo. Todos os pacientes com HPTS grave apresentaram uma redução nos níveis de PTH. Entretanto, uma alteração mais significativa em CaT, CaI e P foi observada naqueles que foram submetidos a PTX.

DISCUSSÃO

Na maioria dos pacientes de nossa coorte, seja com DRC ou TxR, os níveis de PTH foram controlados com sucesso. No entanto, a PTX foi associada a uma maior chance de sucesso. Além disso, essa diferença em favor da PTX foi ainda mais evidente quando analisamos apenas os pacientes com formas graves de HPTS.

Sabe-se que o manejo do HPTS é desafiador, e diversos fatores podem estar relacionados à falha terapêutica, como a baixa aderência aos medicamentos e à dieta, a qualidade da diálise, a frequência do monitoramento do PTH e o momento do início do tratamento. Como resultado, a PTX é frequentemente adotada como a terapia definitiva, com taxas de mais de 11 procedimentos por 1.000 pacientes por ano na década de 1990⁸.

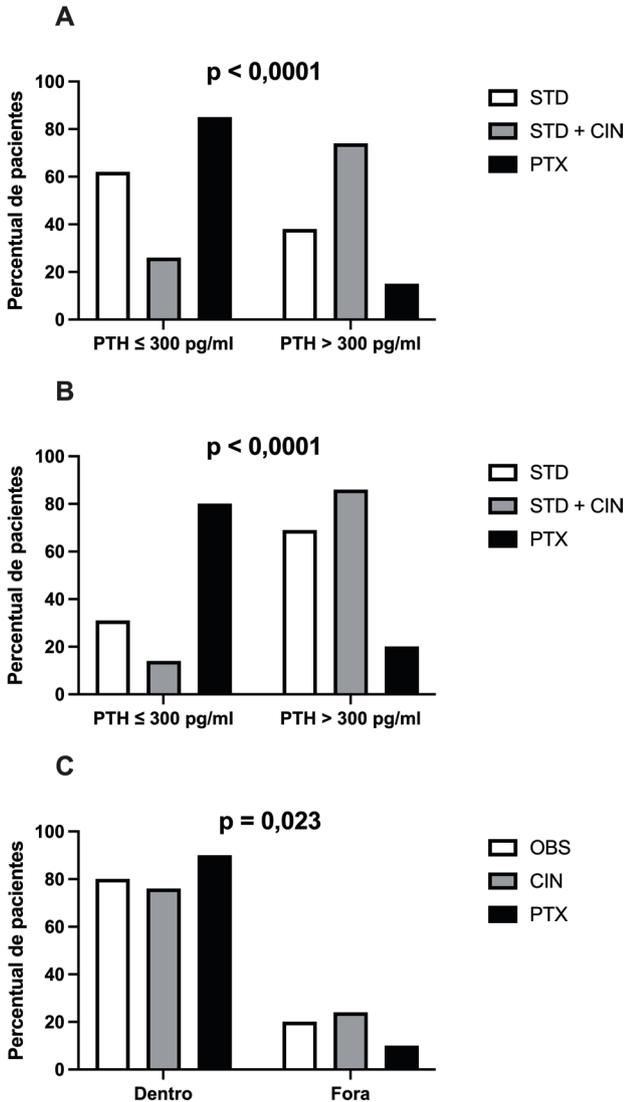


Figura 2. Controle do paratormônio (PTH) de acordo com o intervalo de referência para cada grupo de pacientes. **2A.** Porcentagem de pacientes com PTH ≤ ou > 300 pg/mL dos grupos padrão (P), padrão mais cinacalcete (P+CIN) e paratireoidectomia (PTX), respectivamente representados por barras brancas, cinzas e pretas. **2B.** Porcentagem de pacientes com hiperparatireoidismo grave com PTH ≤ ou > 300 pg/mL dos grupos padrão (P), padrão mais cinacalcete (P+CIN) e paratireoidectomia (PTX), respectivamente indicados em barras brancas, cinzas e pretas. **2C.** Porcentagem de pacientes transplantados renais com PTH/cálcio ionizado dentro da faixa normal (PTH ≤ 100 pg/mL e cálcio ionizado ≤ 5,3 mg/dl) e fora da faixa normal nos grupos observação (OBS), cinacalcete (CIN) e paratireoidectomia (PTX), respectivamente representados por barras brancas, cinzas e pretas.

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES DO GRUPO TXR DE ACORDO COM O TRATAMENTO

Todos os pacientes	OBS N = 31		OBS N = 31		CIN N = 36		CIN N = 36		PTX N = 10		PTX N = 10	
	basal	acompanhamento	Alteração	acompanhamento	basal	acompanhamento	Alteração	acompanhamento	basal	acompanhamento	Alteração	acompanhamento
Idade, anos	49 ± 12				49 ± 14				52 ± 7			
TFGe	55(36; 77)	50(26; 68)	-0,5(-3,6; 5,2)	43(33; 58)	47(34; 59)		0,5(-6,4; 4,2)	55(36; 77)		50(26; 68)		-0,5(-3,6; 5,2)
CaT, mg/dl	9,7 ± 1,0 ^d	9,4 ± 0,9 ^a	-0,2(-0,7/0,1)	10,3 ± 1,7	9,8 ± 0,9 ^b		-0,5(-1,3/0)	10,8 ± 1,1		9,0 ± 0,9 ^{a,d}		-1,8(-2,2/-1) ^d
Cal, mg/dL	5,21 ± 0,62 ^d	4,97 ± 0,50 ^a	-0,05 (-0,38/0,03)	5,60 ± 0,50	5,31 ± 0,46 ^{a,d}		-0,34 (-0,66/0,13)	5,96 ± 0,57 ^d		4,91 ± 0,47 ^a		-0,95 (-1,31/-0,65) ^d
P, mg/dL	3,4 ± 0,9	3,4 ± 0,8	0(-0,6/0,5) ^d	3,4 ± 1,9	3,5 ± 1,8		0,3(-0,2/0,7) ^d	2,2 ± 0,6 ^d		3,5 ± 1,3		1,9(0,6/3,2) ^d
FA, U/L	85(64/124) ^c	80(63/116) ^{a,c}	-5(-20/2,0)	113(76/181)	105(75/139)		-2(-59/14)	112(76/216)		72(62/103) ^{a,c}		-22(-35/5)
PTH, pg/mL	95(53/154)	30(22/37) ^a	-58 (-131/-29)	134(75/188)	25(22/34) ^a		-104 (-153/-48)	99(32/349)		27(23/33) ^a		-102 (-340/-3)
Vit.D, ng/mL	28,9 ± 10,4	29,3 ± 9,1	4,4(-9,5/9,7)	25,4 ± 9,0	28,6 ± 10,4 ^a		3,1(-2,9/15,1)	25,9 ± 11,2		34,3 ± 15,5		1,4(-8,3/23,7)
HPTS grave	N = 6 basal	N = 6 acompanhamento	Alteração	N = 18 basal	N = 18 acompanhamento		Alteração	N = 6 basal		N = 6 acompanhamento		Alteração
Idade, anos	49 ± 12			42 ± 15				50 ± 6				
TFGe	36(35; 75)	37(34; 83)	4(-2; 8)	49(40; 60)	49(41; 56)		0(-4; 5)	45(34; 51)		45(29; 52)		0(-13; 4,5)
CaT, mg/dl	10,1 ± 0,5	10,5 ± 1,4	0,7(0,1/1,2)	11,3 ± 0,7	10,8 ± 0,6 ^{a,b}		-0,5(-0,9/0,5)	11,2 ± 1,3		9,0 ± 1,1		-1,8(-3,2/-1,0) ^d
Cal, mg/dL	5,54 ± 0,39	5,42 ± 0,26 ^c	-0,23 (-0,31/0,55)	5,86 ± 0,57	5,72 ± 0,31 ^d		-0,36 (-0,55/0,43)	6,17 ± 0,66		5,00 ± 0,52 ^c		-0,95 (-1,82-0,65) ^d
P, mg/dL	3,1 ± 0,5	2,8 ± 0,7	-0,2(-0,7/1,5)	3,4 ± 2,1	2,9 ± 1,4		-0,1(-0,6/0,7)	2,3 ± 0,6		4,1 ± 1,4		1,9(0,5/3,3) ^d
FA, U/L	87(52/256)	85(55/263) ^c	-8(-101/35)	122(66/139)	111(59/182)		-4(-30/18)	112(86/247)		86(59/130)		-24(-90/-7)
PTH, pg/mL	75(38/126)	31(22/36) ^a	-29(-83/-0,5)	153(50/949)	26(23/41) ^a		-137 (-909/-26)	312(55/573)		27(22/39) ^a		-307 (-707/-122)
Vit.D, ng/mL	32,4 ± 8,5	26,9 ± 9,0	-6,4 (-6,7/12,9)	32,4 ± 8,5	25,9 ± 8,1		12,3 (-1,7/16,7)	26,7 ± 13,7		38,2 ± 19,1		20,3 (-15,0/26,7)

CaT: cálcio total; Cal: cálcio ionizado; P: fosfato; FA: fosfatase alcalina; PTH: paratormônio; Vit.D: 25(OH)-vitamina D.

^ap < 0,05 vs. basal; No mesmo período de avaliação: ^bp < 0,05 vs. grupo PTX; ^cp < 0,05 vs. cinacalcete; ^dp < 0,05 vs. todos.

A introdução de calcimiméticos em 2004 revolucionou o manejo do HPTS, levando a mudanças nas indicações e no momento apropriado para a cirurgia de PTX em todo o mundo. O número de PTX diminuiu drasticamente, conforme relatado por grupos dos EUA⁹, Canadá¹⁰, Europa e Japão^{5,11}. No entanto, nos EUA, essas taxas aumentaram novamente, sugerindo que, em alguns países, a adoção de metas mais liberais para o PTH pode estar associada ao desenvolvimento de formas mais graves de HPTS⁹. Pacientes com DRC com HPTS grave geralmente são refratários à terapia médica e normalmente necessitam de PTX cirúrgica, embora isso ainda seja controverso. Poucos estudos, realizados principalmente na Ásia, Europa Oriental e América do Norte, demonstraram os efeitos salutares do cinacalcete na redução dos níveis de PTH no HPTS grave¹²⁻¹⁴. Entretanto, estudos reais mostraram que os pacientes com HPTS grave geralmente não respondem ao manejo clínico. O estudo MIMOSA, na França, demonstrou que metade dos pacientes com PTH sérico > 1.000 pg/mL ainda apresentava PTH não controlado após um ano de acompanhamento¹⁵. Outra preocupação com relação ao HPTS persistente em pacientes com TxR, que afeta mais de 40% dos receptores de transplante, é que a persistência do hiperparatireoidismo por mais de um ano pode ser um fator de risco para falha do enxerto^{13,16}.

No Brasil, apesar da crescente incidência e prevalência de pacientes em diálise, não há amplo acesso a medicamentos para DMO-DRC. Até 2022, os pacientes do sistema público de saúde não tinham permissão para receber cinacalcete, a menos que apresentassem um PTH sérico superior a 800 pg/mL ou hipercalcemia ou hiperfosfatemia persistentes e uma falha documentada em atingir níveis adequados de PTH com VDRA¹⁷. Consequentemente, em 2018, apenas 11% dos 133.464 pacientes em diálise estavam recebendo cinacalcete, enquanto 29% e 6% estavam tomando calcitriol e paricalcitol, respectivamente. Essa limitação não é observada nos medicamentos normalmente prescritos para controle da anemia, com 77% e 50% recebendo eritropoietina e ferro intravenoso, respectivamente. Nesse contexto, o achado de mais de 18% de pacientes com um PTH superior a 600 pg/mL no mesmo censo não é uma surpresa¹⁸. A tempestade perfeita surge do acesso limitado à paratireoidectomia, deixando centenas de pacientes em listas de espera para a cirurgia¹⁹.

Esses pacientes geralmente são encaminhados para centros de DMO-DRC, onde os nefrologistas tentam controlar o PTH enquanto esperam pela cirurgia. Portanto, os resultados desse estudo retrospectivo refletem o manejo nacional inadequado do HPTS.

Em relação aos pacientes com TxR, o hiperparatireoidismo persistente está associado a taxas mais elevadas de falha do aloenxerto renal²⁰. No Brasil, mais da metade dos pacientes submetidos ao TxR são classificados como portadores de HPTS grave¹⁶.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, incluindo sua natureza retrospectiva, o pequeno tamanho da amostra, a heterogeneidade dos grupos, a falta de avaliação da aderência à medicação e o curto período de acompanhamento. Além disso, a definição de hiperparatireoidismo persistente e grave foi, de certa forma, arbitrária. Isso foi corroborado por estudos recentes^{21,22} que apontaram a falta de recomendações claras e metas ideais de PTH ou indicações e tempo de PTX. Entretanto, essas limitações são contrabalançadas pelos pontos fortes do estudo. Este é o primeiro estudo publicado até o momento que incluiu pacientes da América do Sul com origens étnicas e socioeconômicas diferentes das populações estudadas por outros grupos. Embora os pacientes de cada grupo não fossem semelhantes, esse desequilíbrio favoreceria os grupos P e P + CIN, uma vez que eles apresentaram níveis mais baixos de PTH no início do estudo. No entanto, a PTX demonstrou ser um tratamento mais eficaz.

CONCLUSÃO

Comparamos cinacalcete e PTX com o padrão mínimo de tratamento em pacientes com DRC e TxR e constatamos uma clara vantagem para a estratégia de terapia cirúrgica. Apesar dos avanços terapêuticos obtidos nos últimos 20 anos, a PTX ainda parece ser a melhor escolha para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário grave, especialmente em pacientes com uma duração mais longa da doença e privados de opções médicas nos estágios iniciais.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RMAM, RME, MRC e VJ conceberam e desenharam o estudo. LGRF, DDPVRC, FLMM, SSA e MDGB realizaram os experimentos. RMAM, RME, LMR e DDPVRC analisaram os dados. RMAM, RME e DDPVRC redigiram o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Dr. Moysés recebeu honorários de palestras dos laboratórios Amgen e Accord. Os Drs. Moysés, Jorgetti e Elias são financiados pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), embora esse apoio financeiro não tenha desempenhado nenhum papel na redação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. CKD-MBDUWG. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1–59. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>. PubMed PMID: 30675420.
- Bucharles SGE, Barreto FC, Riella MC. The impact of cinacalcet in the mineral metabolism markers of patients on dialysis with severe secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol*. 2019;41(3):336–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0219>. PubMed PMID: 31419274.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913–21. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06040710>. PubMed PMID: 21454719.
- Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1282–96. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11371015>. PubMed PMID: 26912549.
- Greeviroj P, Kitrunghaiaboon T, Katavetin P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Cinacalcet for Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol*. 2018;139(3):197–210. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000487546>. PubMed PMID: 29514156.
- Eidman KE, Wetmore JB. The role of parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(6):516–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000365>. PubMed PMID: 28985191.
- Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DM, Gueiros JE, Neves CL, Sampaio Ede A, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):457–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000400011>. PubMed PMID: 22189810.
- Kestenbaum B, Seliger SL, Gillen DL, Wasse H, Young B, Sherrard DJ, et al. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990–1999. *Kidney Int*. 2004;65(1):282–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00368.x>. PubMed PMID: 14675061.
- Kim SM, Long J, Montez-Rath ME, Leonard MB, Norton JA, Chertow GM. Rates and Outcomes of Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1260–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10370915>. PubMed PMID: 27269300.
- Lafrance JP, Cardinal H, Leblanc M, Madore F, Pichette V, Roy L, et al. Effect of cinacalcet availability and formulary listing on parathyroidectomy rate trends. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):100. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-100>. PubMed PMID: 23642012.
- Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015;88(2):350–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.72>. PubMed PMID: 25786097.
- Susantitaphong P, Vadcharavivad S, Susomboon T, Singhan W, Dumrongpisutikul N, Jakchairoongruang K, et al. The effectiveness of cinacalcet: a randomized, open label study in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2019;41(1):326–33. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2018.1562356>. PubMed PMID: 31014177.
- Mogl MT, Skachko T, Dobrindt EM, Reinke P, Bures C, Pratschke J, et al. Surgery for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet: a single-center experience. *Scand J Surg*. 2021;110(1):66–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1457496919897004>. PubMed PMID: 31906794.
- Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1327–39. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq725>. PubMed PMID: 21148030.
- Rottembourg J, Urena-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: mimosa study. *Clin Kidney J*. 2019;12(6):871–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfz021>. PubMed PMID: 31807302.
- Araujo M, Ramalho JAM, Elias RM, Jorgetti V, Nahas W, Custodio M, et al. Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery*. 2018;163(5):1144–50. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2017.12.010>. PubMed PMID: 29331397.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 48, de 20 de janeiro de 2015. Habilita os entes federativos ao recebimento do incentivo financeiro de custeio para implantação e manutenção de ações e serviços públicos estratégicos de Vigilância em Saúde. *Diário Oficial da União*; Brasília; 2015.
- Neves P, Sesso RCC, Thome FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009–2018 decade. *J Bras Nefrol*. 2020;42(2):191–200. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234>. PubMed PMID: 32459279.
- Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, Coelho FO, Magalhães LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(8):e68870. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068870>. PubMed PMID: 23940515.
- Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet in the management of tertiary hyperparathyroidism: surgery improves renal transplant allograft survival. *Surgery*. 2019;165(1):129–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.090>. PubMed PMID: 30415867.
- Cianciolo G, Tondolo F, Barbuto S, Angelini A, Ferrara F, Iacovella F, et al. A roadmap to parathyroidectomy for kidney transplant candidates. *Clin Kidney J*. 2022;15(8):1459–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac050>. PubMed PMID: 35892022.
- Walkenhorst Z, Maskin A, Westphal S, Fingeret AL. Factors associated with persistent post-transplant hyperparathyroidism after Index Renal Transplantation. *J Surg Res*. 2023;285:229–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2022.12.030>. PubMed PMID: 36709541.