AVALIAÇÃO DO CLORIDRATO DE CINACALCETE NO TRATAMENTO DE HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA

Vanessa Peçanha Alves (UEPG), Marcos Henrique do Rego Borbato (UEPG), Adriana Fátima Menegat Schuinski (Orientadora), e-mail: adrimenegat_@hotmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Medicina

Área e subárea do conhecimento: Ciências da saúde.

Palavras-chave: Hiperparatireodismo; Doença Renal Crônica; Cinacalcete

Resumo

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação comum e que eleva os índices de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC). O cloridrato de cinacalcete atua nas glândulas paratireoides inibindo diretamente a secreção de paratormônio (PTH). Objetivo: Avaliar a eficácia do cloridrato de cinacalcete em pacientes com HPTS à DRC em estágio terminal, refratários ao tratamento convencional. Métodos: Foram selecionados 17 pacientes em uso de cloridrato de cinacalcete para avaliar os níveis séricos de PTH intacto (PTHi), cálcio (Ca), fósforo (P) e produto Ca e P (Ca x P) em dois tempos distintos. Tempo zero (0), antes do início da droga, e tempo seis (6), após seis meses de tratamento com titulação de 30mg/dia. Resultados: Houve redução significativa dos valores do PTHi (pg/mL) após comparação do tempo 0 e 6 (1118 ± 341,37 vs 962 ± 213,76; p=0,0161), bem como nos níveis séricos de P(mg/dL)(7,07 ± 1,48 vs 6,25 ± 0,99; p=0,0434). Em contrapartida, não foi verificado redução significativa para as demais variáveis, Ca(mg/dL) (8,38 ± 0,72 vs 8,77 ± 0,90; p=0,0869) e Ca x P (mg^2/dL^2) (59,57 ± 15,30 vs 54,76 ± 8,88; p=0,2280). Conclusão: Os resultados encontrados corroboram os dados disponíveis na literatura, acerca da eficácia do cloridrato de cinacalcete no controle dos níveis séricos de PTHi.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) atinge de 5 a 10% das pessoas do mundo, evidenciando-se aumento progressivo, principalmente devido aos diagnósticos em decorrência ao seguimento de pacientes com diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). No ano de 2011, no Brasil, cerca de 92 mil pacientes encontravam-se em tratamento dialítico de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia. Já em 2013, este número cresceu para 100.397, em 658 unidades ativas de terapia renal substitutiva (TRS).

Tradicionalmente a DRC é definida como uma queda na taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m2 ou a TFG > 60L/min/1,73m2 associada, a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso por pelo menos três meses.

O cloridrato de cinacalcete (Cinacalcete) é uma droga que age diretamente nos receptores de cálcio (CaR) das células paratireoides, regulando a secreção direta de PTH e controlando os níveis de Ca e P do paciente.

O objetivo deste trabalho é verificar os resultados iniciais do uso de cloridrato de cinacalcete no Serviço de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de análise de intervenção, realizado no Serviço de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Santa Casa de Misericórdia do município de Ponta Grossa, no estado do Paraná.
Foram analisados pacientes: (i) portadores de DRC, (ii) em tratamento por hemodiálise, (iii) de ambos os sexos, (iv) com idade entre 25 e 68 anos, (v) que iniciaram a terapêutica com cloridrato de cinacalcete,(vi) com níveis de PTH intacto(PTHi)>800 pg/mL, refratários à terapêutica clássica aqui instituída com calcitriol, diferentemente como recomendado pelo Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica, o qual indica o uso para pacientes portadores de HPTS com níveis de PTHi >300 pg/mL e níveis séricos de Ca> 8,4mg/dL. Foram excluídos do estudo pacientes com dados de prontuário incorretos ou insuficientes.

O cloridrato de cinacalcete é um calcimimético que atua no CaR, das células paratireoides, diminuindo a secreção de PTH, assim como, controlando os níveis de Ca e P. A dose inicial indicada para adultos é de 30 miligramas(mg), administração oral, após a maior refeição diária. Essa dose pode ser aumenta a cada 2 – 4 semanas, com acréscimo de 30mg. A dose máxima da droga é de 180mg. Em nosso estudo a titulação da droga foi fixa, e os pacientes permaneceram com 30mg até o final da análise.

Exames laboratoriais de PTH, Ca, P e produto cálcio e fósforo (Ca x P) são realizados mensalmente no serviço avaliado. Com base nisso foram coletados os resultados destes exames, obtidos seriadamente, no prontuário de cada paciente selecionado. Os resultados dos exames laboratoriais foram coletados em dois tempos distintos (0 e 6), totalizando seis (6) meses de tratamento. O tempo zero confecciona o dia da realização dos exames laboratoriais mensais, antes da administração da droga, todos dentre os meses de maio e junho de 2014. O tempo 6 corresponde ao final do seguimento, de 6 meses, dos pacientes em uso da droga. Todos os pacientes iniciaram com 30mg, dose mínima da droga, e não passaram por reajuste dentro do período observado. Foram também obtidos dados gerais dos pacientes, dentre eles: idade, tempo em hemodiálise, doença de base e comorbidades.

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão, enquanto variáveis categóricas foram expressas em percentagem. Para a comparação das variáveis entre os grupos, utilizou-se o teste T de Student para as quantitativas, e o teste exato de Fisher para as categóricas. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$. Para fins de análise foi utilizado o programa de estatística MedCalc 5.1 (Bélgica).

Resultados e Discussão

O HPTS é uma complicação comum em pacientes com DRC, principalmente naquelesem fase 5 da DRC (TGF<15mL/min/1,73m²), influenciando negativamente na morbidade e na mortalidade.

Nos quadros de HPTS é evidenciado que a queda da função renal cursa com retenção de P, iniciando uma cascata fisiológica, que inicialmente é compensada por uma hipersecreção do FGF-23 e do PTH. Com a perda progressiva da função renal, mais especificamente abaixo de 25mL/min, esta hipersecreção que conduz os néfrons remanescentes à fosfatúria não consegue reduzir significativamente a concentração de P sérico, acarretando o estado de hiperfosfatemia. Além da importância da hiperfosfatemia para a fisiopatogenia do HPTS, ela por si só configura um fator de risco aumentado isoladamente para calcificação vascular, elevando o risco para eventos cardiovasculares nos pacientes.

Concomitantemente à hiperfosfatemia, a perda funcional renal gera danos na produção de calcitriol, já que o rim é o principal produtor deste hormônio. A queda na concentração de calcitriol limita a absorção intestinal de Ca, confluindo para o estado de hipocalcemia. Além disso, a deficiência de calcitriol acarreta uma hipersecreção de PTH, principalmente pela diminuição da ativação dos receptores de vitamina D (VDR).

Os sintomas mais frequentes encontrados nos pacientes com HPTS são dores ósseas e articulares, astenia, mialgias, fraturas, prurido, tumor marrom, calcificação de partes moles. De acordo com Boudville e Hodsman (2006), pacientes portadores de HPTS apresentam incidência para fraturas 4,4 vezes maior que a população geral.

O diagnóstico do HPTS é realizado por meio da dosagem do PTH intacto (PTHi) sérico. Valores de PTHi superiores a 300pg/mL em pacientes com DRC em diálise são considerados diagnóstico. Além da dosagem de PTHi, devem ser dosados Ca, P, vitamina D e fosfatase alcalina (FA). Pacientes em diálise devem ter Ca e P dosados mensalmente para acompanhamento. A FA é um bom marcador de remodelação óssea e deve ser dosada juntamente com o PTHi. Pacientes em fase 5 da DRC (TFG<15ml/min/1,73m²) devem ter controle de PTHi, pelo menos, trimestralmente.

O cloridrato de cinacalcete é indicado para pacientes com HPTS em estágio 5 da DRC e demonstrou reduzir rapidamente e consistentemente a secreção de PTH, tanto em animais de laboratório quanto em humanos, por meio de uma diminuição do limiar dos CaR ao Ca iônico extracelular.

De acordo com Goodman (2008), o Cinacalcete é um composto relativamente hidrofóbico e não é de imediato solúvel em soluções aquosas. Desta maneira, não é acessível uma formulação para administração intravenosa durante os procedimentos de hemodiálise. Entretanto, a droga é rapidamente absorvida pelo sistema gastrointestinal após a administração oral, apresentando seu pico plasmático em 60 – 90min.

Em nosso estudo, a terapêutica com Cinacalcete conseguiu reduzir significativamente os valores de PTHi, variável de maior importância para o estudo, após seis meses de tratamento. Entretanto, os valores de PTHi finais não se aproximaram muito do valor referencial adotado nos grandes ensaios clínicos que compararam a eficácia da droga (PTHi<300pg/mL). Isto deve-se principalmente ao fato de que a titulação da droga (30mg/dia) não foi alterada durante os 6 meses de terapêutica. Houve também uma redução significativa dos níveis séricos de P, apesar desta variável também não ter alcançado valor referencial (P entre 3,5 a 5,5 mg/dL). Não houve redução significativamente estatística nos níveis de Ca sérico e para o produto Ca e P, apesar de que a média destas variáveis ao final da análise

estavam dentro das metas estabelecidas pela droga, 8,5 a 9,5mg/dL e CaxP<55mg²/dL².

Conclusões

O presente estudo constatou benefícios com o uso de cloridrato de cinacalcete em pacientes com HPTS à DRC terminal. Houve redução significativa dos valores de PTHi e P. Ademais, os valores de Ca e Ca x P ao final do estudo apresentaram-se dentro dos valores referenciais para normalidade. É importante ressaltar que melhores resultados podem ser alcançados, principalmente, se a titulação da droga for ajustada para cada paciente individualmente, de acordo com a severidade do quadro clínico/laboratorial e resposta à terapia.

Agradecimentos

Agradeço a professora Adriana Fátima Menegat Schuinski e a equipe de funcionários do Hospital Santa Casa de Misericórdia do município de Ponta Grossa que colaboram para o êxito da pesquisa.

Referências

BOUDVILLE, N.C.; HODSMAN, A.B. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 21, p. 2621, 2006.

GOODMAN W.G. Atualização sobre os Ensaios Clínicos com Cinacalcete no Hiperparatireoidismo Secundário Associado à Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol.**, v. 30 (Supl 1), p. 44, 2008.