

Cinacalcet em diálise peritoneal: a experiência de um centro

Cinacalcet in peritoneal dialysis patients: one-center experience

AutoresSara Querido Conde ¹Patrícia Branco ¹Henrique Sousa ¹Teresa Adragão ¹Augusta Gaspar ¹José Diogo Barata ¹¹ Hospital de Santa Cruz.

Data de submissão: 28/7/2016.

Data de aprovação: 10/9/2016.

Correspondência para:

Sara Querido Conde.
 Centro Hospitalar do Médio Tejo.
 Rua Avenida Xanana Gusmão,
 nº 45, Torres Novas, Portugal.
 CEP: 2350-754
 E-mail: saraqueridoconde@
 gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170007

RESUMO

Introdução: O hiperparatiroidismo secundário é alvo de várias estratégias terapêuticas, incluindo a utilização de cinacalcet, sendo escassos os resultados referentes aos doentes em diálise peritoneal. **Objetivo:** Propusemo-nos a avaliar a eficácia da terapêutica com cinacalcet no tratamento dos doentes com hiperparatiroidismo secundário numa unidade portuguesa de diálise peritoneal. **Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu 27 doentes em diálise peritoneal com hiperparatiroidismo secundário moderado a grave (PTHi > 500 pg/mL) tratados com cinacalcet. Foram analisados os dados demográficos, clínicos e laboratoriais à data de início da terapêutica, ao segundo, quarto e sexto mês e à data do fim do estudo ou da suspensão do mesmo. **Resultados:** Os doentes estavam em diálise peritoneal há $30,99 \pm 16,58$ meses e foram tratados com cinacalcet durante $15,6 \pm 13,4$ meses; 21 (77,8%) doentes apresentaram efeitos adversos gastrointestinais. Os valores de PTHi no início da terapêutica com cinacalcet eram 1145 ± 449 pg/mL. Os últimos valores de PTHi foram $1,131 \pm 642$ pg/mL. A redução da PTHi foi estatisticamente significativa aos 2 meses após o início do cinacalcet ($p = 0,007$), mas não nas avaliações subsequentes. **Conclusão:** Torna-se necessário o desenvolvimento de novas formas de apresentação do cinacalcet, de modo a evitar os efeitos adversos gastrointestinais e melhorar a adesão terapêutica.

Palavras-chave: Calcimiméticos; diálise peritoneal; falência renal crônica; hiperparatiroidismo secundário.

ABSTRACT

Introduction: Secondary hyperparathyroidism is the target of several therapeutic strategies, including the use of cinacalcet. Most studies were done only in hemodialysis patients, with few data from peritoneal dialysis patients. **Objective:** The aim of our work was to evaluate the effectiveness of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in a one-center peritoneal dialysis patients. **Methods:** A retrospective study was performed in 27 peritoneal dialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism (PTHi > 500 pg/mL with normal or elevated serum calcium levels) treated with cinacalcet. Demographic, clinical and laboratory parameters at the beginning of cinacalcet therapy, second, fourth, sixth months after and at the time it was finished were analyzed. **Results:** Patients were under peritoneal dialysis at 30.99 ± 16.58 months and were treated with cinacalcet for 15.6 ± 13.4 months; 21 (77.8%) patients showed adverse gastrointestinal effects; PTHi levels at the beginning of cinacalcet therapy were 1145 ± 449 pg/mL. The last PTHi levels under cinacalcet therapy was 1131 ± 642 pg/mL. PTHi reduction was statistically significant at 2 months after the beginning of cinacalcet ($p = 0.007$) but not in the following evaluations. **Conclusion:** It is necessary the development of new forms of cinacalcet presentation, in order to avoid gastrointestinal effects adverse factors and to improve therapeutic adherence.

Keywords: Calcimimetic agents; hyperparathyroidism, secondary; kidney failure, chronic; peritoneal dialysis.

INTRODUÇÃO

O distúrbio mineral e ósseo (DMO) tem sido alvo de estudos em pacientes com doença renal crônica (DRC), incluindo indivíduos em tratamento dialítico. Foi comprovado que o DMO-DRC é responsável pela progressão clínica, complicações sob a técnica e sobrevida dos pacientes.¹ O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é o alvo de várias estratégias terapêuticas com cinacalcete, método que pode melhorar alguns dos desfechos do DMO-DRC.^{2,3} HPTS é bastante comum em pacientes em diálise e caracteriza-se por elevação do paratormônio (PTH) e metabolismo mineral desordenado. O cinacalcete calcimimético foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* nos EUA em 2004 e pelo *European Committee for Medical Products for Human Use* em 2005 para o tratamento de HPTS em pacientes em diálise.⁴

O cinacalcete age diretamente sobre o receptor sensível ao cálcio (CaSR) das células da paratireoide. Ao se ligar ao CaSR, o cinacalcete alostericamente aumenta sua sensibilidade ao cálcio extracelular, suprimindo assim a secreção de PTH sem elevar os níveis séricos de cálcio e fosfato.^{5,6} Até 2008, a maioria dos estudos publicados sobre o cinacalcete em pacientes dialíticos incluía pequenos grupos de indivíduos em diálise peritoneal (DP).^{7,8} Um estudo prospectivo observacional realizado em um centro na Espanha com 18 pacientes em DP publicado em 2008 comprovou que o uso do cinacalcete em pacientes em DP com HPTS resistentes ao tratamento convencional é eficaz e seguro, além de apresentar melhores resultados de adesão em relação aos objetivos das diretrizes.⁹ Este resultado foi corroborado em 2012, num estudo espanhol prospectivo observacional multicêntrico com 54 pacientes em DP.¹⁰ A incidência de DMO-DRC é diferente em pacientes em DP e HD.¹¹ Portanto, seria de se esperar que o tratamento e os resultados também fossem diferentes nos dois grupos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do cinacalcete no HPTS em pacientes em diálise peritoneal tratados em um centro.

MÉTODOS

O presente estudo retrospectivo foi realizado num único centro de DP com base no estudo de uma coorte de 27 pacientes com HPTS de moderada a grave (PTHi > 500 pg/mL com níveis séricos de cálcio normais ou elevados) tratados com cinacalcete. O tratamento com cinacalcete foi iniciado por conta da falta de resposta da terapia convencional: dieta, quelantes de fosfato e vitamina D ou impossibilidade de tratar com

vitamina D por conta de hiperfosfatemia (> 5,5 mg/dL) ou hipercalcemia (> 10,5 mg/dL).

Foram registrados os parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais no início do tratamento com cinacalcete, após dois, quatro e seis meses, e após o término do tratamento. Nos pacientes que ainda estavam sendo tratados com cinacalcete, analisamos os resultados dos últimos exames laboratoriais, a duração do tratamento com cinacalcete, as doses máximas toleradas, eficácia, segurança e efeitos adversos. As medições de cálcio foram ajustadas para a concentração de albumina. Todos os testes estatísticos foram realizados no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas foram descritas como números ou percentuais de frequência relativa, e as variáveis quantitativas como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis com distribuição normal contínua. A regressão de Cox foi utilizada para comparar as taxas de sobrevida. As diferenças entre dados clínicos foram avaliadas pelo teste-*t* de *Student* para amostras pareadas e normais e pelo teste pareado de Wilcoxon para dados contínuos com distribuição não normal. Valores de *p* < 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Os pacientes tinham idade média de 46,3 \pm 15,7 anos; quinze (55,6%) eram do sexo masculino, seis (22,2%) tinham diabetes; o índice de massa corporal (IMC) no início da DP era 26,4 \pm 5,2 Kg/m². Os pacientes ficaram em DP por 31 \pm 16,6 meses; todos os 27 pacientes foram tratados com cinacalcete por 15,6 \pm 13,4 meses. A dose mínima foi 15 mg/dia e a máxima 90 mg/dia (média de 45 mg/dia).

Em 21 (77,8%) pacientes não foi possível elevar o cinacalcete para além de 45 mg/dia por conta de efeitos adversos gastrointestinais (náusea e/ou dispepsia); cinco pacientes abandonaram o tratamento com cinacalcete (quatro iniciaram HD e um recebeu um aloenxerto renal); 63% dos pacientes foram tratados com soluções de DP com baixos níveis de cálcio (1,25 mmol/L) e 37% com soluções com cálcio a 1,75 mmol/L; vinte e cinco (92,6%) pacientes foram tratados com análogos da vitamina D e quelantes de fósforo (sevelamer em doses de 1600 mg a 4800 mg/dia); dois (7,4%) não puderam iniciar o tratamento com vitamina D por conta de hipercalcemia (Tabela 1). Os níveis laboratoriais no início do tratamento com cinacalcete eram os seguintes: PTHi: 1145 \pm 450 pg/mL; cálcio: 9,2 \pm 0,9 mg/dL; fósforo: 5,3 \pm

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES TRATADOS COM CINACALCETE

	Tratamento com cinacalcete (n = 27)
Idade (anos)	46,3 ± 15,7
Sexo masculino (n/%)	15 (55,6%)
Diabetes (n/%)	6 (22,2%)
IMC (Kg/m ²)	26,4 ± 5,2
Tempo em DP (meses)	31 ± 16,6
Tempo do tratamento com cinacalcete (meses)	15,6 ± 13,4
Dose de cinacalcete (mg/dia)	45 (15-90)
Efeitos adversos GI (n/%)	21 (77,8%)
Pacientes tratados com análogos da vitamina D/quelantes de fosfato (n/%)	25 (92,6%)

IMC: índice de massa corporal; DP: diálise peritoneal; GI: gastrointestinal

0,7 mg/dL; e nPCR: 1,1 ± 0,3 g/kg/dia. Os níveis de PTHi, cálcio e fósforo no segundo, quarto e sexto mês após o início do cinacalcete foram, respectivamente: 926 ± 397 pg/mL; 8,8 ± 1 mg/dL e 5,1 ± 1 mg/dL no segundo mês; 1028 ± 576 pg/mL; 8,9 ± 0,9 mg/dL e 5,8 ± 0,9 mg/dL no quarto mês; e 1011 ± 553 pg/mL, 8,9 ± 0,7 mg/dL e 5,6 ± 1,1 mg/dL no sexto mês.

O último seguimento laboratorial realizado durante o tratamento com cinacalcete revelou os seguintes dados: PTHi: 1132 ± 643 pg/mL; cálcio: 9,2 ± 0,9 mg/dL (dois pacientes tinham níveis de cálcio < 8 mg/dL); fósforo: 5,9 ± 1 mg/dL e nPCR: 1 ± 0,2 g/Kg/dia (Figura 1). A redução do PTH foi estatisticamente significativa dois meses após o início do tratamento com cinacalcete ($p = 0,007$), o que não ocorreu nas avaliações seguintes. O tipo de solução de DP (1,25 x Ca 1,75 mmol/l) não serviu de preditor de alterações nos valores de calcemia, fosfatemia ou PTHi (valor de p sem significância estatística). No último seguimento, 21 (77,8%) pacientes tinham níveis de PTHi superiores a 600 pg/mL apesar do tratamento com cinacalcete nas doses máximas toleradas. Os níveis de fósforo elevaram-se durante a DP ($p = 0,03$) mas a nPCR foi semelhante ao valor no início da DP.

DISCUSSÃO

Estudos europeus recentes relataram prevalências de HPTS semelhantes em pacientes incidentes em DP e HD, com níveis de cálcio e fósforo bastante parecidos em ambas as técnicas.¹ Contudo, os pacientes em DP apresentaram algumas diferenças em relação aos indivíduos em HD no tocante ao manejo do cinacalcete.

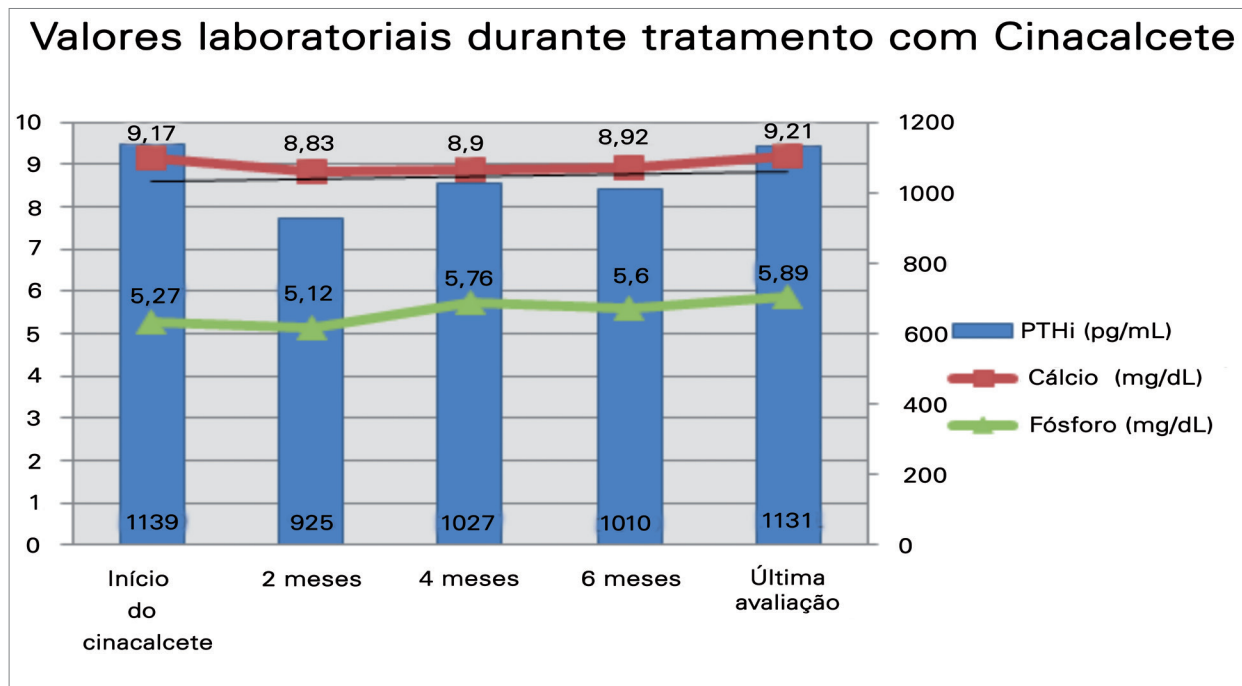
Assim como em um estudo espanhol,⁹ hipocalcemia (cálcio < 8 mg/dL) foi raramente identificada em nossos pacientes (dois indivíduos) e nenhum era sintomático. A presença contínua de fluido intra-abdominal com níveis adequados de cálcio melhorou tal desequilíbrio e protegeu os pacientes contra hipocalcemia. Nossa maior diferença em relação a outros estudos com cinacalcete em indivíduos em DP^{9,10} foi a impossibilidade de melhorar o controle bioquímico do HPTS nos pacientes em DP após o segundo mês de tratamento. Prescrevemos cinacalcete em baixas doses (média de 45 mg/dia) e apenas dois pacientes toleraram doses de 90 mg/dia. A titulação da dose de cinacalcete foi feita mais gradualmente do que nas recomendações das diretrizes, em que a dose era elevada a cada mês caso as metas não fossem atingidas.¹² Presumimos que a falta de resposta ao cinacalcete deveu-se aos efeitos adversos gastrointestinais, que impossibilitaram a prescrição de doses mais elevadas de cinacalcete. Pacientes em DP são predispostos a apresentar efeitos adversos gastrointestinais por conta da plenitude e da elevação da pressão abdominal associadas à DP.

Os receptores de cálcio do trato gastrointestinal são responsáveis por efeitos gastrointestinais tais como náusea e dispepsia.¹³ Em nossa casuística, 21 (77,8%) pacientes apresentaram efeitos adversos gastrointestinais com cinacalcete > 30 mg/dia. Foi impossível avaliar os eventuais benefícios do tratamento sobre o HPTS.

Contudo, em outros estudos^{9,10} o cinacalcete foi bem tolerado, considerando-se que dispepsia foi registrada em apenas 17%⁹ e 7,4%¹⁰ dos pacientes. No primeiro relato,⁹ a interrupção da administração de cinacalcete não foi necessária em nenhum paciente; no segundo estudo,¹⁰ todos os pacientes com intolerância digestiva reduziram ou interromperam o tratamento com cinacalcete; o aparecimento de efeitos colaterais foi semelhante ou inferior aos níveis relatados em pacientes em HD.¹⁴

Além disso, em nosso relato 92,6% dos pacientes foram tratados com quelantes de fosfato que, por si só, podem levar a intolerância gástrica. Provavelmente a nutrição, a administração de cinacalcete com ou sem alimentos e o fator confundente dos efeitos gastrointestinais dos quelantes de fosfato influenciaram a alta taxa de sintomas de intolerância gástrica em nossa casuística.

Novas formas de apresentação do cinacalcete, destinadas a evitar os fatores gastrointestinais adversos e melhorar a adesão ao tratamento, poderiam beneficiar esse grupo de pacientes.

Figura 1. Valores laboratoriais durante tratamento com cinacalcete: início, após dois, quatro e seis meses, e na última avaliação.

CONCLUSÃO

O cinacalcete foi seguro porém ineficaz em pacientes com HPTS de moderada a grave em DP. Fatores adversos gastrointestinais impossibilitaram a prescrição de doses mais elevadas de cinacalcete, tornando inviável a avaliação dos possíveis benefícios do tratamento com doses mais elevadas sobre o HPTS. É necessário desenvolver novas modalidades de apresentação do cinacalcete de modo a contornar os fatores gastrointestinais adversos e melhorar a adesão ao tratamento.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse a relatar.

REFERÊNCIAS

- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-32.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
- Strippoli GF, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:715-26.
- Nobuo N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109:339-65.
- Zitt E, Jäger C, Rosenkranz AR, Eigner M, Kodras K, Kovarik J, et al. Effective use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients-results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:45-52.
- Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4040-5.
- Sprague SM, Evenepoel P, Curzi MP, González MT, Huserl FE, Kopyt N, et al. Simultaneous control of PTH and CaxP Is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1465-76.
- Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2852-9.
- Portolés J, Tato A, López-Sánchez P, Gruss E, Cava F, Ortigosa A, et al. Cinacalcet in patients on peritoneal dialysis with moderate to severe hyperparathyroidism resistant to conventional treatment, a one-year, prospective study. *Nefrologia* 2008;4:419-24.
- Portolés J, López-Sánchez P, Bajo MA, Castellano I, del Peso G, Rodríguez JR, et al. Cinacalcet improves control of secondary hyperparathyroidism in peritoneal dialysis: a multicenter study. *Perit Dial Int* 2012;32:208-11.
- Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995;47:1434-42.
- Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:305-12.
- Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:349-55.
- Strippoli GF, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD006254.