Rev Port Nefrol Hipert 2006; 20 (3): 149-152

Cinacalcet: Um diálogo necessário

João Miguel Frazão[1], Aníbal Ferreira[2], Teresa Adragão[3], Fernando Carrera[4]

[1] Serviço de Nefrologia, Hospital de S. João, Faculdade de Medicina do Porto.
[2] Serviço de Nefrologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa.
[3] Serviço de Nefrologia, Hospital de Santa Cruz, Carnaxide.
[4] Director da Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão.

O hiperparatiroidismo secundário, com a sua consequente osteíte fibrosa cística, é um problema clínico muito importante, estando a doença óssea presente em cerca de 30% dos doentes em hemodiálise[1], provocando um aumento muito significativo da morbilidade e mortalidade neste grupo de doentes. É bem conhecido que os doentes com hiperparatiroidismo secundário apresentam um risco aumentado de fracturas ósseas, dores ósseas, fraqueza muscular, fadiga, incapacidade funcional, calcificação vascular e dos tecidos moles, com aumento muito significativo da morbilidade/mortalidade cardiovascular.

No estudo observacional, multicêntrico e multicontinental (*Dialysis Outcomes and Practice Paterns Study*)[2], concluiu-se que a grande maioria dos doentes em hemodiálise apresentava valores de PTH intacta, fósforo, cálcio e produto cálcio-fósforo fora dos valores recomendados e actualmente considerados de referência em todo o mundo, que foram propostos pela *National Kidney Foundation - Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease from the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*[3]. Neste mesmo estudo[2] observou-se também que existia um aumento significativo da mortalidade geral e cardiovascular nestes mesmos doentes com valores de PTH, cálcio e fósforo fora dos limites recomendados.

A terapêutica convencional até agora disponível, que pode incluir o uso de calcitriol e de outros análogos da vitamina D, tem sido muito útil para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário, suprimindo a secreção de hormona paratiróideia (PTH) pela glândula paratiróide, embora não seja isento de considerável morbilidade. Daí os frequentes insucessos terapêuticos verificados. Os problemas mais frequentemente encontrados são a hipercalcemia, a hiperfosfatemia e o aumento do produto cálcio-fósforo, com o desenvolvimento de calcificações ectópicas, nomeadamente a nível vascular e, a resistência das glândulas paratiroideias ao efeito supressor do calcitriol. Esta estreita janela terapêutica da vitamina D tem feito com que alguns doentes com hiperparatiroidismo secundário não sejam adequadamente controlados,

Received and accepted for publication: 31/07/2006

existindo assim uma lacuna terapêutica para estes doentes, e a necessidade de uma nova opção terapêutica.

É neste contexto que surge o cinacalcet (Mimpara®), calcimimético que modula o receptor de cálcio por forma a este ficar mais sensível ao efeito supressor do cálcio na secreção da PTH. Este fármaco actua sobre o receptor de cálcio, modificando a sua configuração e aumentando a sua sensibilidade ao Ca^{2+}. Trata-se de um mecanismo farmacológico absolutamente inovador para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário nos doentes em hemodiálise, sem o risco de induzir aumento dos níveis séricos de cálcio e fósforo relacionado com a vitamina D e já mencionado.

Estamos profundamente seguros que este fármaco constitui um dos avanços mais relevantes no tratamento do hiperparatiroidismo secundário nos doentes insuficientes renais crónicos, em tratamento regular de hemodiálise. Este composto vem preencher uma lacuna terapêutica para uma pequena percentagem dos doentes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário grave para os quais, até hoje, não existia solução farmacológica.

Nos casos de hiperparatiroidismo secundário grave, a única alternativa terapêutica era a realização de paratiroidectomia cirúrgica a qual se associa a morbilidade significativa e conduz frequentemente ao desenvolvimento de doença adinâmica irreversível.

Antes da possibilidade de utilização do cinacalcet, o controlo do hiperparatiroidismo secundário grave através da paratiroidectomia constituía um método irreversível, não gradual nem modulável e acompanhado de morbilidade a longo prazo, particularmente relevante nos candidatos a transplantação renal.

Na verdade, a paratiroidectomia cirúrgica impede que após transplantação renal, seja normalizado o metabolismo fosfo-cálcico e a remodelação óssea. Este quadro é ainda agravado pelo facto de alguns imunossupressores amplificarem a doença adinâmica induzida pela paratiroidectomia cirúrgica.

Numa análise recente efectuada em Portugal, num grupo de 140 doentes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário grave, que foi tratado com cinacalcet, observou-se que 98% dos doentes que apresentavam uma PTH intacta acima de 300 pg/ml (média 751.7 ± 498 pg/ml) responderam muito significativamente ao tratamento. Em seis meses 41% dos doentes tinham PTH intacta abaixo de 300 pg/ml (média 447.9 ± 398 pg/ml) e 81% dos doentes apresentavam um produto cálcio-fósforo inferior a 55 mg^2/dl^2 (média 44 ± 12 mg^2/dl^2) sendo estes os valores alvo recomendados e associados a menor morbilidade e mortalidade. A dose inicial de Cinacalcet foi de 30 mg/dia e ao fim de seis meses a dose média foi de 53 ± 32 mg/dia. Este foi um estudo observacional, prospectivo em que os doentes foram tratados pelos clínicos responsáveis de acordo com a melhor prática clínica de rotina e sem orientações protocolares. Deste modo, esta observação representa uma previsão muito precisa do que se espera que aconteça na prática clínica de rotina, uma vez estando este fármaco disponível.

Noutro estudo multicêntrico[4] que foi apresentado no último congresso da Sociedade Americana de Nefrologia (Novembro de 2005), doentes que apresentavam hiperparatiroidismo secundário mal controlado em tratamento convencional, foram medicados com cinacalcet (n=368). O grupo de controlo manteve terapêutica convencional só com compostos activos de vitamina D (n=184). O tratamento com cinacalcet foi significativamente mais eficaz do que o tratamento convencional, com 71 % dos doentes a atingirem o valores alvo de PTH intacta, *versus* 22% em tratamento convencional. Os valores alvo do produto cálcio-fósforo foram atin-

gidos em 77% dos doentes a fazer cinacalcet, *versus* 58% dos doentes do grupo controlo. Para obter estes resultados, a dose mais frequentemente utilizada de cinacalcet foi de 60 mg/dia (65% dos doentes) e a dose média foi de 56 mg/dia. A dose média de cinacalcet utilizada para os doentes com hiperparatiroidismo secundário mais grave (PTH intacta entre 500 e 800 pg/ml) foi de 60 mg/dia.

A utilização de cinacalcet nestas doses permitiu reduzir signiifcativamente as doses de vitamina D e de captadores de fósforo, nestes doentes.

De grande relevância é a demonstração de que este efeito importante nos parâmetros bioquímicos se traduz numa melhoria significativa do prognóstico clínico destes doentes, como foi evidenciado num estudo realizado por *Cunningham et al* [5]. Nesta análise foram avaliados os dados relativos à segurança (paratiroidectomia, fractura, hospitalizações e mortalidade) numa população de 1184 doentes em diálise, com hiperparatiroidismo secundário (697 tratados com cinacalcet para além da terapêutica convencional; e 487 tratados com placebo e terapêutica convencional). No grupo de doentes tratados com cinacalcet verificou-se uma redução significativa do risco de paratiroidectomia, fractura e hospitalização por causa cardiovascular, quando comparado com o grupo em tratamento convencional. Os doentes tratados com cinacalcet mostraram ainda melhorias significativas no *"score"* de qualidade de vida obtido nos questionários efectuados.

Consideramos, assim, que o cinacalcet é, de facto, um fármaco inovador, com impacto laboratorial e clínico muito importante, que vem preencher uma lacuna terapêutica existente para um pequeno grupo de doentes em diálise, com hiperparatiroidismo secundário e que não podem ser adequadamente tratados com a terapêutica farmacológica actualmente disponível. Este grupo de doentes que sofre desta complicação grave e incapacitante, consequente da sua insuficiência renal crónica, muito beneficiariam com o acesso a este fármaco.

Pelas razões científicas e clínicas que expomos neste Editorial, preocupa-nos seriamente a situação portuguesa, tal como a mesma foi recentemente exposta pela Amgen, em carta dirigida a todos os nefrologistas. De acordo com esta informação existem actualmente em Portugal cerca de mil doentes em diálise tratados com Cinacalcet. Desde Outubro de 2004 que a Amgen fornece gratuitamente, por indicação clínica, Cinacalcet a todos estes doentes. De acordo com a informação da Amgen, o pedido de comparticipação deste fármaco, solicitado ao INFARMED em Janeiro de 2005, foi recentemente proposto para indeferimento. Mas, mais incompreensível ainda, para quem tem responsabilidades no tratamento dos doentes, é a decisão do próprio INFARMED de não autorizar "o prolongamento do período de cedência gratuita deste medicamento" a partir de 22 de Outubro de 2006.

Desconhecemos quais os motivos que possam ter levado o INFARMED a tomar as referidas decisões mas sabemos que, como médicos, temos responsabilidades exclusivas, quer deontológicas quer técnicas, no tratamento dos doentes e nomeadamente daqueles que actualmente beneficiam já do tratamento com Cinacalcet. Não nos parece aceitável que por razões administrativas que desconhecemos, cerca de mil doentes possam vir a ser seriamente afectados no seu tratamento e nas suas expectativas de qualidade de vida e sobrevivência. Pensamos que o nosso silêncio possa constituir uma violação do Código Deontológico dos Médicos e assim damos conhecimento do conteúdo deste Editorial ao Exmo. Senhor Bastonário da nossa Ordem. Não pretendemos alimentar qualquer conflito e muito sinceramente desejamos que INFARMED e Amgen se entendam para bem dos doentes.

Referências

1. Sherrard DJ, Hercz G, pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. Kidney Int 1993; 43:436-42.
2. Young EW, Akika T, Albert JM, Mccarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2003; 44 (Suppl 5): S34-S38
3. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003;42:S1-S201
4. Messa P, Motellon JL and the OPTIMA Study Team. Optimizing the use of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) and vitamin D: results from the OPTIMA study. Poster presented ASN, 2005
5. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow G. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int 2005;68:1793-800*