

# O Receptor de Cálcio e a experiência clínica com o agente calcimimético – Cinacalcet HCL

João Miguel Frazão, Patrícia Martins, Carla Santos Araújo

Hospital de S. João, Serviço de Nefrologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Unidade de Investigação e Desenvolvimento de Nefrologia. Porto, Portugal

## O RECEPTOR SENSÍVEL AO CÁLCIO

A descoberta, clonagem e caracterização da função molecular do receptor de cálcio no metabolismo mineral representam um avanço científico de grande importância nesta última década<sup>1,2</sup>. Este receptor tem uma baixa afinidade para o cálcio (Ca) ionizado sérico e apresenta uma densidade elevada na superfície das células paratiroideias, nas células C da tiróide, que são as secretoras de calcitonina, em vários segmentos do nefrónio, no hipotálamo<sup>3</sup>, nos pulmões, nos intestinos<sup>4</sup> e noutros tecidos. A activação do receptor de cálcio nas

células paratiroideias, resultante mesmo de pequenas alterações no cálcio ionizado é responsável pela relação inversa estreita entre alterações do Ca<sup>++</sup> sérico e os níveis séricos da hormona paratiróideia (PTH)<sup>5,6</sup>. Por outro lado, a actividade do receptor de cálcio nas células do epitélio tubular renal justifica o aumento marcado da calciúria que ocorre quando os níveis de cálcio sérico se elevam, mesmo ligeiramente acima de um valor “limiar”<sup>2</sup>.

Sabe-se que determinadas doenças hereditárias estão associadas a disfunções na actividade do receptor de cálcio, nomeadamente a hipercalcemia familiar hipocalciúrica<sup>7</sup>, o hiperparatiroidismo neonatal grave<sup>8,9</sup>, e as formas hereditárias de hipoparatiroidismo<sup>10,11</sup>. Por outro lado, alterações adquiridas no receptor de cálcio podem desempenhar um papel na patogénese do hiperparatiroidismo, quer primário quer secundário.

O receptor de cálcio é composto por um componente extracelular com aproximada-

---

### Correspondência:

Prof. Doutor João Miguel Frazão  
Hospital de S. João, Serviço de Nefrologia  
Alameda Hernâni Monteiro  
4200 Porto

mente 700 ácidos aminados, por um componente intra-membranoso e um por um segmento citoplasmático constituído por 200 ácidos aminados com um grupo carboxilo terminal. Uma particularidade deste receptor, em comparação com muitos outros receptores hormonais, relaciona-se com sua elevada sensibilidade a variações mínimas da concentração sérica de  $\text{Ca}^{++}$ . O receptor de cálcio está acoplado à proteína G que, por sua vez, estimula a fosfolipase C, promovendo o aumento de inositol 1,3,5-trifosfato intracelular. Este é responsável pela mobilização do  $\text{Ca}^{++}$  a partir de vários compartimentos intracelulares condicionando uma elevação da concentração citosólica do  $\text{Ca}^{++}$ . Para além disso, a activação do receptor de cálcio interfere com a acumulação de AMP cíclico intracelular, mediada por outros estímulos hormonais como por exemplo a vasopressina<sup>2</sup>.

Uma característica do receptor de cálcio é a ausência de especificidade. Para além do  $\text{Ca}^{++}$ , este receptor pode ser também estimulado por outros catiões divalentes, tais como o magnésio, catiões trivalentes, como o gadolínio e o lântano, e compostos policatiónicos, tais como a neomicina e a espermina. É provável que a afinidade deste receptor para o magnésio seja responsável pelos efeitos inibitórios da hiper-magnesemia sobre a secreção de PTH<sup>12</sup>. É igualmente possível que o efeito do magnésio sobre a excreção renal de cálcio, sódio e cloro<sup>13,14</sup> resulte da activação dos receptores de cálcio existentes nos tubulos renais. Por sua vez, a activação do receptor de cálcio por catiões polivalentes, como a neomicina e a gentamicina, poderá contribuir para a deterioração do mecanismo de concentração renal dependente da vasopressina, que se observa em resultado da activação do receptor de cálcio do túbulo colector medular.

## **DISTÚRBIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO O RECEPTOR DE CÁLCIO**

Algumas doenças hereditárias e adquiridas envolvendo o metabolismo do cálcio são consequência de alterações da estrutura ou densidade do receptor de cálcio. A “hipercalcemia familiar benigna hipocalciúrica” (FHH) resulta de uma ou mais mutações nos genes que codificam o receptor de cálcio provocando uma perda parcial da sensibilidade do receptor ao  $\text{Ca}^{++7,8,15}$ . Este defeito genético provoca um aumento da reabsorção tubular renal de cálcio, com aumento do Ca sérico e consequente aumento da quantidade de Ca que é filtrada a nível renal. Devido à reduzida afinidade do  $\text{Ca}^{++}$  para o receptor de cálcio, nas células paratióideas, este aumento do Ca sérico não é suficiente para inibir a secreção de PTH. Estes doentes são caracteristicamente assintomáticos, apresentando apenas uma ligeira hipercalcemia persistente, uma excreção urinária reduzida de Ca, e níveis séricos de PTH que se encontram no limite superior ou acima do normal. A ausência de hipercalcúria explica que estes doentes mantenham preservada a capacidade de concentração urinária, ao contrário do que se passa nos doentes com hiperparatiroidismo primário<sup>16</sup>. O hiperparatiroidismo neonatal grave é uma situação que cursa com hipercalcemia grave e fracturas ósseas múltiplas e representa a herança homozigótica da mutação da hipercalcemia familiar benigna hipocalciúrica<sup>17</sup>. De interesse para a compreensão dos distúrbios clínicos, que se caracterizam por perturbações genéticas do receptor de cálcio, são os resultados de estudos com o rato “knockout” para o gene do receptor. Nos ratos heterozigóticos verificaram-se elevações modestas e benignas do Ca sérico associadas a hipocalciúria, enquanto que nos homozigóticos observou-se hipercalcemia

grave, níveis de PTH acentuadamente elevados, anormalidades do esqueleto e morte prematura<sup>18</sup>. Diversas mutações envolvendo o receptor de cálcio, diferentes das responsáveis pelo FHH e pelo hiperparatiroidismo neonatal severo, foram descritas como causadoras de formas ligeiras de hiperparatiroidismo neonatal<sup>7,19</sup>.

O síndrome da hipocalcemia autossômica dominante com hipercalcúria ou hipoparatiroidismo congénito, é uma forma hereditária de hipoparatiroidismo, que resulta de várias mutações que levam a um aumento da sensibilidade do receptor de cálcio ao  $\text{Ca}^{++10,11,20}$ . Os indivíduos afectados apresentam geralmente hipocalcemia grave mesmo quando tratados com cálcio e vitamina D. Como é comum o aparecimento de nefrocalcinose, litíase renal e alterações da função renal<sup>21</sup> torna-se difícil a distinção entre as consequências da doença de base e aquelas que resultam do tratamento.

Alterações adquiridas no receptor de cálcio podem desempenhar um papel na patogénese do hiperparatiroidismo quer primário quer secundário. Glândulas paratiroideias obtidas cirurgicamente de doentes urémicos com hiperparatiroidismo secundário revelaram uma expressão reduzida do receptor de cálcio na superfície celular<sup>22,23</sup>. Em doentes com adenomas ou carcinomas da glândula paratiroideia, por outro lado, os dados são menos consistentes, verificando-se expressão reduzida do receptor apenas em alguns casos. É possível que, alterações na densidade do receptor nas células paratiroideias possam, em parte, ser responsáveis pela mudança do “set point” das células paratiroideias (i.e., a concentração de cálcio necessária para suprimir em 50% a secreção máxima de PTH). Os estudos em modelos animais que avaliam a possível regulação do receptor de cálcio pela vitamina D foram negativos ou controversos. Dois

estudos em ratos com deficiência de vitamina D avaliaram o efeito do calcitriol sobre o mRNA do receptor de cálcio<sup>24,25</sup>. Um desses estudos<sup>24</sup> não evidenciou qualquer efeito do calcitriol sobre o mRNA do receptor de cálcio, enquanto que outro trabalho<sup>25</sup> evidenciou uma recuperação dos níveis de mRNA do receptor de cálcio após terapêutica com calcitriol. É possível que o achado mais consistente de uma redução da quantidade de receptor de cálcio, nas glândulas paratiroideias de doentes com hiperparatiroidismo secundário, possa resultar da redução dos níveis de vitamina D que acompanha esta patologia. Neste contexto, permanece a incerteza quanto à importância da vitamina D na regulação do receptor de cálcio, e a sua responsabilidade na predisposição para o desenvolvimento do hiperparatiroidismo secundário, que surge nos doentes com deterioração progressiva da função renal.

Nos doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise foi demonstrada uma diminuição do número de receptores de cálcio nas glândulas paratiroideias<sup>26,27</sup>. Este facto poderá explicar a resposta anormal das células paratiroideias dos doentes com insuficiência renal aos níveis do cálcio sérico<sup>28</sup>. Assim, a redução de receptores de cálcio pode, obviamente, desempenhar o seu papel na elevação da secreção de PTH e na hiperplasia das glândulas paratiroideias observada nestes doentes.

## **PROBLEMÁTICA ACTUAL DO HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO**

O hiperparatiroidismo secundário, com a sua consequente osteíte fibrosa cística, permanece um problema clínico muito importante sendo a doença óssea encontrada em 30 a 50% dos doentes em hemodiálise<sup>29</sup>. Esta doença óssea, consequência do hiperparatiroidismo secun-

dário, é relativamente frequente nos doentes em hemodiálise e está associada a um aumento muito significativo de morbilidade e mortalidade neste grupo de doentes. Assim, os doentes com hiperparatiroidismo secundário apresentam um risco aumentado de fracturas ósseas, dores ósseas, fraqueza muscular, fadiga, incapacidade funcional, calcificações vasculares e dos tecidos moles com um crescimento significativo de morbilidade e mortalidade cardiovasculares.

O uso de  $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  ou calcitriol, uma forma activa da vitamina D, tem sido muito útil para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário, embora o seu uso não seja isento de morbilidade, e mesmo mortalidade. Daí os frequentes insucessos terapêuticos verificados. Os problemas mais frequentemente encontrados são a hipercalcemia, a hiperfosfatemia e o aumento do produto entre o cálcio e o fósforo (Ca x P), com o desenvolvimento de calcificações ectópicas e a resistência das glândulas paratiroideias ao efeito supressor do calcitriol.

A mortalidade de causa cardiovascular é a principal causa de morte nos doentes em hemodiálise, podendo ser 20 vezes superior à da população geral<sup>30,31</sup>. Durante os últimos anos, apesar dos avanços técnicos e terapêuticos, os eventos cardiovasculares continuaram a aumentar nos doentes em hemodiálise: enfarte agudo do miocárdio, acidentes vasculares isquémicos, revascularizações coronárias e arteriais periféricas e amputações<sup>31</sup>. Alguns dos factores de risco “clássicos” da arteriosclerose, tais como o colesterol total e a LDL-colesterol não se relacionam com a doença vascular nestes doentes<sup>32,33</sup>. A morbilidade cardiovascular dos doentes em hemodiálise relaciona-se, entre outros factores, com o metabolismo fosfo-cálcico e com a presença de calcificações cardiovasculares<sup>34</sup>. Já se demonstrou que a hiperfosfatemia, os níveis elevados do produto fosfo-cálcico e o hiperpa-

ratiroidismo são factores de risco independentes para o desenvolvimento de calcificações metastáticas e para o aumento de mortalidade<sup>35</sup>.

O controle da hiperfosfatemia nos doentes em hemodiálise é difícil mas de extrema importância uma vez que a diminuição dos níveis elevados de fósforo se associa a uma redução significativa da mortalidade, nesta população de doentes. Um número significativo de doentes mantém hiperfosfatemia, apesar das medidas terapêuticas adequadas, nomeadamente, restrição dietética, intensificação da terapêutica dialítica e uso de captadores de fósforo. O uso de calcitriol para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário induz frequentemente hipercalcemia, hiperfosfatemia e aumento do produto cálcio e fósforo, agravando uma situação que já por si é difícil de controlar. Esta estreita janela terapêutica da vitamina D tem feito com que alguns doentes com hiperparatiroidismo secundário não sejam controlados, existindo assim uma lacuna terapêutica para estes doentes, e a necessidade de uma nova arma terapêutica.

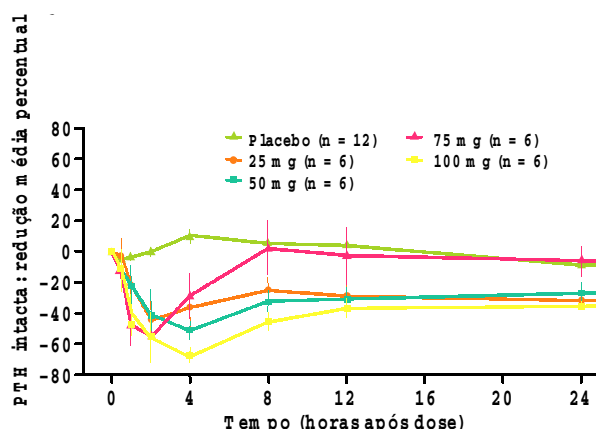
#### **O AGENTE CALCIMIMÉTICO: CINACALCET HCL**

Os “calcimiméticos” são compostos que modulam o receptor de cálcio tornando-o mais sensível ao efeito supressor do cálcio na secreção de PTH. Estes fármacos actuam sobre o receptor de cálcio, modificando a sua configuração e aumentando a sua sensibilidade ao  $\text{Ca}^{++}$ . O calcimimético “cinacalcet HCL” tem sido amplamente estudado como uma alternativa terapêutica aos derivados da vitamina D, no tratamento do hiperparatiroidismo secundário<sup>36</sup>. Para além dos analogos da vitamina D existe agora uma outra possibilidade de actuar

farmacologicamente no tratamento do hiperparatiroidismo secundário. O mecanismo farmacológico dos calcimiméticos é inovador para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário nos doentes em hemodiálise uma vez que não acarreta riscos de induzir aumento dos níveis séricos de cálcio e de fósforo.

Num estudo, efectuado em doentes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário não controlado, realizou-se uma administração única de Cinacalcet HCL, numa dose de 5 a 100 mg (n=40) por via oral ou placebo (n=12)<sup>37</sup>. Os níveis séricos basais de PTH intacta eram semelhantes em ambos os grupos (entre 473 e 919 pg/ml), e baixaram significativamente durante a primeira hora após a administração das doses de 25, 50, 75 e 100 mg. Com estas doses os níveis máximos de supressão foram atingidos 4 horas após a administração retornando lentamente para os valores basais durante as 28 horas seguintes de observação (Figura 1). Doses únicas de 75 e 100 mg de cinacalcet HCL reduziram os níveis séricos de cálcio em 8.3% e 9.4%, respectivamente. Após estes resultados doses fixas de cinacalcet HCL de 10, 25 e 50 mg foram administradas durante oito dias consecutivos a doentes hemodialisados com níveis plasmáticos de PTH intacta entre 250 e 1500 pg/ml. A administração de 25 e 50 mg de cinacalcet HCL associou-se a uma redução da PTH. A dose de 50 mg induziu uma diminuição ligeira dos níveis séricos de cálcio. Após oito dias de tratamento com qualquer das doses administradas deste fármaco o produto CaxP estava significativamente mais baixo.

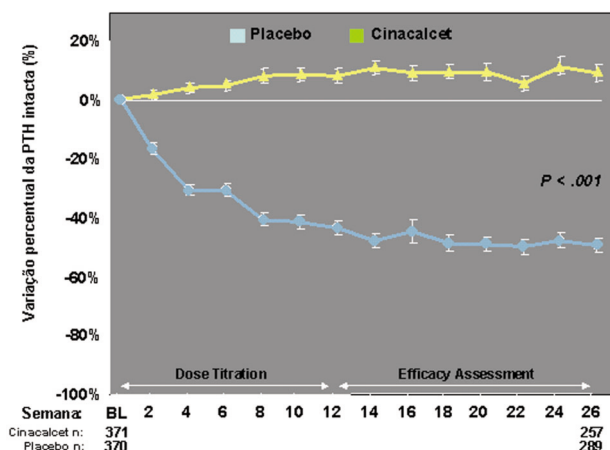
Num estudo duplamente cego, com controlo placebo e aleatorizado, 78 doentes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário, apesar de tratamento convencional com análogos da vitamina D e captadores de fósforo, receberam cinacalcet na dose de 25, 50 75 ou



**Figura 1:** Redução dos níveis plasmáticos de PTH intacta durante as 24 horas que se seguem à administração oral de cinacalcet HCL, em doses únicas de 25, 50, 75 e 100 mg. Adaptado da referência 37.

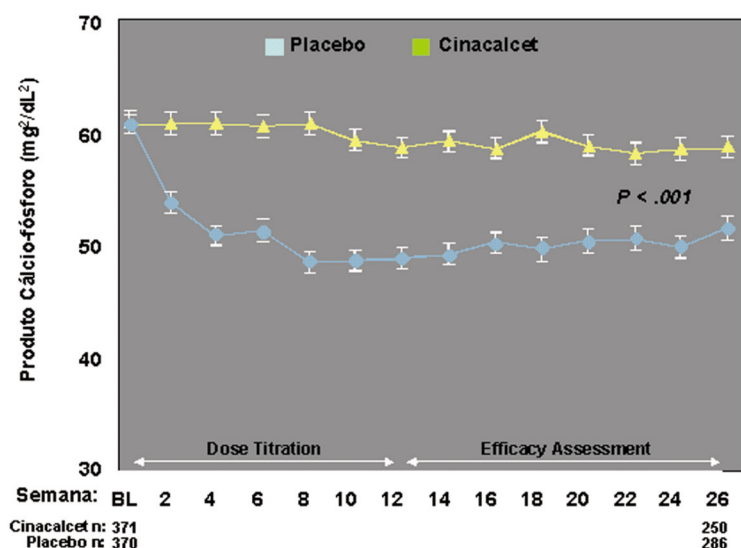
100 mg/dia, por via oral, durante 18 semanas<sup>38</sup>. No grupo de doentes tratados com o cinacalcet a PTH intacta basal média de  $626 \pm 53$  pg/ml baixou em 33%, comparado com um aumento de 3% no grupo de controlo, cujo valor médio basal era de  $583 \pm 72$  pg/ml. No início do estudo 61% dos doentes do grupo cinacalcet e 69% do grupo placebo estavam a ser tratados com análogos da vitamina D. Todos os doentes do grupo do cinacalcet e 94% dos doentes do grupo de controlo faziam captador de fósforo. A dose de vitamina D e de captadores de fósforo era semelhante em ambos os grupos. Contudo, 40% dos doentes do grupo cinacalcet estavam medicados com sevelamer, o que representa o dobro dos doentes do grupo controlo igualmente medicados com sevelamer (20%). O tratamento com cinacalcet associou-se a uma redução dos níveis séricos de cálcio, fósforo e do CaxP de  $-4.6 \pm 1.4$ ,  $-2.6 \pm 3.4$  e de  $-7.9 \pm 2.9\%$  (média  $\pm$  desvio padrão), respectivamente, enquanto não se observou qualquer redução no grupo de controlo.

Muito recentemente, Block GA e al publicaram os resultados combinados de dois estudos idênticos, multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, um conduzido nos Estados Unidos da América e outro na Europa e Austrália<sup>39</sup>. Doentes em hemodiálise com hiperparatiróidismo secundário não controlado, apesar de tratamento convencional com Vitamina D, foram randomizados para receberem cinacalcet (371 doentes) ou placebo (370 doentes), durante 26 semanas (12 semanas de titulação, e mais 14 semanas de manutenção de dose). De realçar que 66% e 67% dos doentes se encontravam em tratamento com um análogo da vitamina D, no grupo cinacalcet e no grupo placebo, respectivamente, sugerindo que estes doentes não estavam controlados apesar de terapêutica convencional. A dose inicial de cinacalcet ou placebo foi de 30 mg por dia e ajustada até à dose máxima de 180 mg por dia, para obter uma supressão dos níveis de PTH intacta para valores  $\leq 250$  pg/ml. Os níveis basais médios de PTH intacta eram de  $643 \pm 18$  pg/ml no grupo que recebeu cinacalcet e de  $642 \pm 19$  pg/ml no grupo tratado com placebo. Nos doentes que receberam cinacalcet 40% obtiveram uma supressão de PTH intacta para valores médios  $\leq 250$  pg/ml, comparados com 5% dos doentes a receber placebo. Durante a fase de manutenção obteve-se uma supressão de PTH para 43% dos valores basais nos doentes tratados com cinacalcet comparado com um aumento de 9% nos doentes a fazer placebo (Figura 2). O tratamento com cinacalcet também se associou a uma redução dos níveis séricos de cálcio e de fósforo de 6.4 e 8.4 % dos valores basais, respectivamente, enquanto não se observou qualquer alteração significativa nos doentes tratados com placebo (Figura 3). As doses médias de quelantes de fósforo e de vitamina D não foram diferentes entre os grupos cinacalcet e placebo.



**Figura 2:** Redução dos valores médios de PTH intacta observada durante 26 semanas de tratamento com cinacalcet HCL oral numa dose de 30 a 180 mg/dia, ou placebo. Adaptado da referência 39.

A segurança do tratamento com cinacalcet também ficou bem evidente neste estudo. Dos efeitos adversos as náuseas foram reportadas mais frequentemente nos doentes a fazer cinacalcet do que nos doentes a fazer placebo, 32% versus 19% ( $p < 0.001$ ), respectivamente. O mesmo aconteceu com a incidência de vômitos que foi mais frequente nos doentes a fazer cinacalcet, 30% versus 16% ( $p < 0.001$ ) no grupo placebo. A frequência de náuseas não se relacionou com a dose de cinacalcet, mas os vômitos ocorreram nos doentes a fazer as doses mais altas. Estes efeitos adversos gastrointestinais foram habitualmente ligeiros a moderados e de duração limitada. Menos de 5% dos doentes a fazer cinacalcet e menos de 1% dos doentes a fazer placebo foram retirados do estudo devido a náuseas e vômitos. A hipocalcemia, definida como níveis séricos de cálcio inferiores a 7.5 mg/dl em pelo menos duas medições consecutivas, ocorreu em 5% dos doentes a fazer cinacalcet, comparado com



**Figura 3:** Redução dos valores médios do produto cálcio-fósforo observada durante 26 semanas de tratamento com cinacalcet HCL numa dose de 30 a 180 mg/dia por via oral, ou placebo. Adaptado da referência 39.

1% de doentes a fazer placebo. Estes episódios de hipocalcemia foram transitórios, raramente associados a sintomas e resolvidos com a alteração de dose de captadores de fósforo contendo cálcio ou dos análogos da vitamina D, ou ambos.

Resultados sobreponíveis aos do estudo atrás referido já foram obtidos em vários outros estudos, incluindo estudos com longa duração (2 e 3 anos), mostrando que a eficácia e tolerância do tratamento com cinacalcet se mantêm a longo prazo<sup>40</sup>.

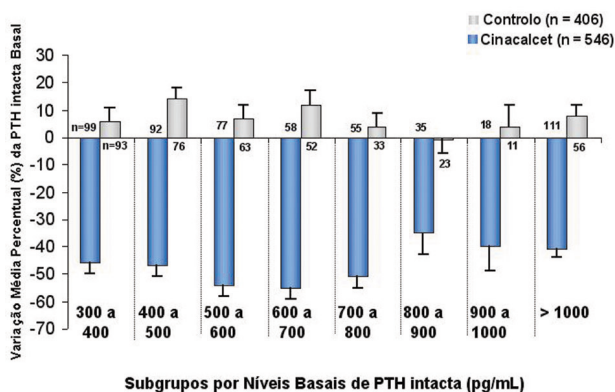
Uma análise de uma população de 1136 doentes que participaram em três ensaios clínicos com a duração de 26 semanas, cegos, aleatórios, controlados com placebo, em que foram utilizadas doses de cinacalcet de 30 a 180 mg/dia, revelou que o efeito de supressão da PTH e a redução do produto CaxP é

independente do uso de análogos da vitamina D e do tipo de captador de fósforo utilizado<sup>41</sup>. Os doentes que se encontravam a fazer um análogo da vitamina D (n=753) e aqueles sem tratamento com vitamina D (n=383) obtiveram reduções semelhantes dos níveis plasmáticos de PTH intacta e do produto CaxP quando tratados com cinacalcet. Esta análise sugere que o cinacalcet é eficaz e seguro quer em doentes a fazer tratamento concomitante com um análogo da vitamina D, quer em doentes sem tratamento simultâneo com vitamina D.

A eficácia do cinacalcet também se revelou independente da gravidade do hiperparatiroidismo secundário<sup>42</sup>. Assim, os doentes foram agrupados de acordo com os valores basais de PTH intacta e a

eficácia do tratamento em cada um destes subgrupos foi avaliada (Figura 4), mostrando que os níveis percentuais de supressão da PTH são semelhantes para um largo espectro de gravidade da doença. Contudo, o impacto observado nos níveis séricos de fósforo foi mais marcado nos doentes com hiperparatiroidismo mais grave, como seria de esperar, quando se reduz níveis muito elevados de remodelação óssea que estão a contribuir para uma saída importante de fósforo do osso para a circulação sanguínea.

Num estudo duplamente cego, aleatorizado, com controlo placebo, que envolveu 48 doentes em hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário, tratados com cinacalcet (n=32) ou placebo (n=16) foram realizadas biópsias ósseas no início e após um ano de tratamento<sup>43</sup>. O tratamento com cinacalcet associou-se a

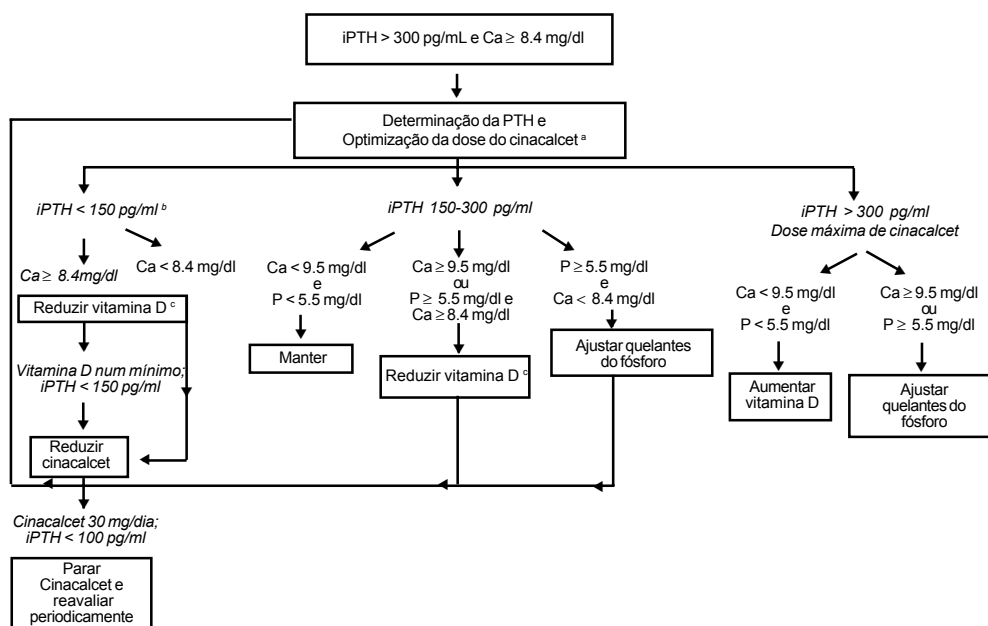


**Figura 4:** A eficácia do cinacalcet HCL para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise é independente da gravidade da doença. Dados obtidos da referência 42.

uma redução da remodelação óssea e a uma redução da área de fibrose.

Com base nos resultados dos ensaios clínicos aqui sumarizados foi desenvolvido um algoritmo para orientar o uso do cinacalcet em doentes com hiperparatiroidismo secundário em diálise tratados com análogos da vitamina D (Figura 5) e em doentes sem tratamento com análogos da vitamina D (Figura 6)<sup>44</sup>. Ensaios clínicos agora em curso irão, no futuro próximo, confirmar esta proposta e talvez revelar a maneira mais prática de usar o cinacalcet na actividade clínica diária.

A administração oral de cinacalcet em doses de 30 a 180 mg por dia, reduz



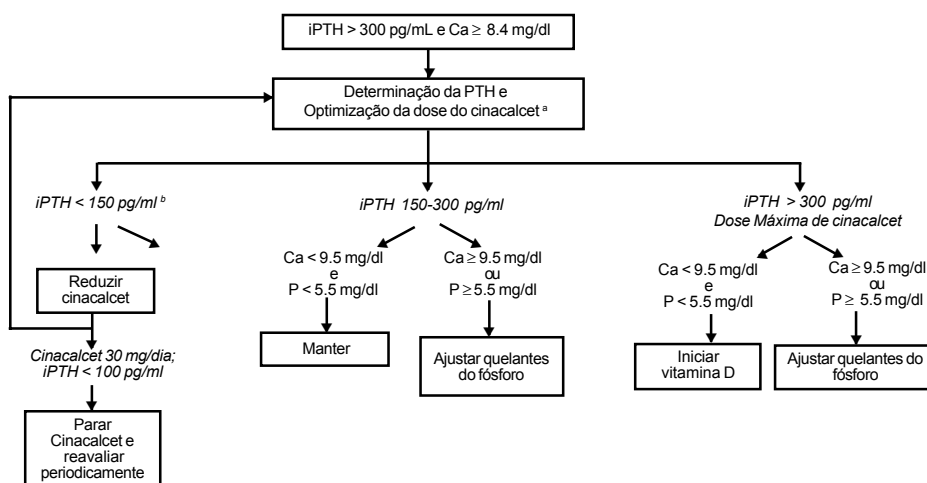
<sup>a</sup> A dose de cinacalcet é aumentada se a iPTH for > 300 pg/mL (biPTH > 150 pg/mL), excepto se o cálcio sérico for < 8 mg/dl, o doente está a receber a dose máxima de cinacalcet ou o doente apresenta um efeito adverso que impossibilite o aumento da dose;

<sup>b</sup> Dois valores de iPTH consecutivos;

<sup>c</sup> A dose prescrita de vitamina D será reduzida em 50% excepto se a dose mínima estiver prescrita.

**Figura 5:** Orientação prática proposta para o uso de cinacalcet HCL em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise já em tratamento com um análogo da vitamina D. Reproduzido da referência 44.





<sup>a</sup> A dose de cinacalcet é aumentada se a iPTH for > 300 pg/mL (biPTH > 150 pg/mL), excepto se o cálcio sérico for < 2.2 mmol/l, o doente está a receber a dose máxima de cinacalcet ou o doente está a apresentar um acontecimento adverso que impossibilite o aumento da dose;

<sup>b</sup> Dois valores de iPTH consecutivos;

**Figura 6:** Orientação prática proposta para o uso de cinacalcet HCL em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise que não estão a ser tratados com um análogo da vitamina D. Reproduzido da referência 44.

eficazmente os níveis séricos de PTH, com uma redução ligeira, mas significativa, dos níveis séricos de cálcio, de fósforo e do produto CaxP, em doentes insuficientes renais crónicos em programa regular de hemodiálise com hiperparatiroidismo secundário. Este efeito observou-se mesmo em doentes não controlados, apesar de tratamento com análogos da vitamina D e captadores de fósforo. O tratamento com cinacalcet também se associou a uma melhoria de alguns parâmetros histomorfométricos em biópsias ósseas efectuadas a doentes tratados.

A possibilidade única que este composto tem de reduzir farmacologicamente os níveis séricos de PTH, aliada à redução simultânea e

muito desejada dos níveis séricos de fósforo e cálcio é um avanço terapêutico importante.

## Referências

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi D, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575-580, 1993.
2. Brown EM. The extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  sensing, regulation of parathyroid cell function, and the role of  $\text{Ca}^{2+}$  and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71:371-411, 1991.
3. Rogers KV, Dunn CK, Hebert SC, Brown EM. Localization of calcium receptor mRNA in the adult rat central nervous system by in situ hybridization. *Brain Res* 744:47-56, 1997.

4. Chattopadhyay N, Cheing I, Rogers K, Riccardi D, Hall A, Diaz R, Herbert SC, Soybel DI, Brown EM. Identification and localization of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor in rat intestine. *Am J Physiol* 274:G122-G130, 1998.
5. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 106:238-253, 1999.
6. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 20:303-309, 1997.
7. Pearce SHS, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, Heath DA, Hughes IA, Paterson CR, Whyte MP, Thakker RV. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 96:2683-2692, 1995.
8. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, Hebert SC, Marx SJ, Steinman B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG. Mutations in the human  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe-hyperparathyroidism. *Cell* 75:1297-1303, 1993.
9. Pollak MR, Seidman CE, Brown EM. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine (Balt)* 75:115-123, 1996.
10. Baron J, Winer KK, Yanovski JA, Cunningham AW, Laue L, Zimmerman D, Cutler GB, JR. Mutations of the  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Human Mol Genet* 5:601-606, 1996.
11. Pearce SHS, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, Lewis-Barned N, Mccredie D, Powell H, Kendall-Taylor P, Brown EM, Thakker RV. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 335:1115-1122, 1996.
12. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone in human subjects. *N Engl J Med* 310:1221-1225, 1984.
13. Quamme GA. Effect of hypercalcemia on renal tubular handling of calcium and magnesium. *Can J Physiol Pharmacol* 60:1275-1280, 1982.
14. Quamme GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 256:F197-F210, 1989.
15. Pollak MR, Chou Y-HW, Marx SJ, Steinmann B, Cole DEC, Brandi ML, Papapoulos SE, Menko FH, Hendy GN, Brown EM, Seidman CE, Seidman JG. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effect of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 93:1108-1112, 1994.
16. Marx SJ, Attie MF, Stock JL, Spiegel AM, Levine MA. Maximal urine-concentrating ability: Familial hypocalciuric hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 52:736-740, 1981.
17. Heath DA. Familial hypocalciuric hypercalcemia, in *The Parathyroids*, edited by Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, New York, Raven Press, Ltd., 1994, p.699-710.
18. Ho C, Connor DA, Pollak MR, Ladd DJ, Kifor O, Warren HB, Brown EM, Seidman JG, Seidman CE. A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nat Genet* 11:389-394, 1995.
19. Bai M, Pearce SHS, Kifor O, Trivedi S, Stauffer µG, Thakker RV, Brown EM, Steinmann B. In vivo and vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor gene: Normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Invest* 99:88-96, 1997.
20. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, McClaine PN, Kifor O, Park J, Hebert SC, Seidman CE, Seidman JG. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 8:303-307, 1994.
21. Heath D. Familial hypocalcemia - Not hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 335:1144-1145, 1996.
22. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Druke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51:328-336, 1997.
23. Kifor O, Moore FD, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM. Reduced immunostaining for the extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1598-1606, 1996.
24. Rogers KV, Dunn CK, Conklin RL, Hadfield S, Petty BA, Brown EA, Hebert SC, Nemeth EF, Fox J. Calcium receptor messenger ribonucleic acid levels in the parathyroid glands and kidney of vitamin D-deficient rats are not regulated by plasma calcium or 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$ . *Endocrinol* 136:499-504, 1995.
25. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, Mccracken R, Morrissey J, Slatoposky E. Rat calcium sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 270:F454-F460, 1996.
26. Brown AJ, Duso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E. 1,25 (OH) $_2$ D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 35:19-23, 1989.
27. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishi Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 50:34-39, 1996.
28. Sherwood LM, Mayer GP, Ramberg CF. Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium: lack of effect of phosphate. *Endocrinology* 83:1043-1051, 1968.
29. 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* 43:436-442, 1993.
30. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl 3):S112-9, 1998.
31. US Renal Data System: USRDS 2002. Annual Data Report:

- Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002.
32. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:535-41,1998.
33. Block GA. Control of serum phosphorus: implications for coronary artery calcification and calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:741-7, 2001.
34. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31:607-17, 1998.
35. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-21, 2000.
36. Hammerland LG, Garrett JE, Hung BCP, Levinthal C, Nemeth EF. Allosteric activation of the Ca<sup>2+</sup> receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes by NPS 467 or NPS 568. *Mol Pharmacol* 53:1083-1088, 1998.
37. Goodman W, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, Barri YM, Cohen RM, Coburn JW: The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 13:1017-1024,2002.
38. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W, Turner SA, Bushinsky DA: The Calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:575-583,2003.
- 39 - BlockGA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drueke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350: 1516-1525,2004.
- 40 - Moe SM, Sprague SM, Cunningham J, Drueke T, Adler S, Rosansky SJ, Albizem MB, Guo MD, Zani V, Goodman WG. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism (HPT) with the calcimimetic cinacalcet HCL. *J Am Soc Nephrol* 14: 463A, 2003.
- 41 – Goodman WG, Fadda GZ, Finkelstein FO, Mittman N, Lien YH, Leblanc M, Locatelli F, Frazão JM, Olgaard K, Olson KA, McCary LC, Turner SA Quarles LD. Calcimimetic, cinacalcet HCL as an effective primary therapy in the management of secondary hyperparathyroidism (HPT). *Am Soc Nephrol* 14: 460A, 2003.
- 42 - Frazão JM, Nicolini M, Torregrossa V, Kerr P, Jaeger P, Sprague SM, Jadoul M, Mellotte G, Neyer U, Geiger H, Hagen EC, McCary L, Baker N, Turner S, Quarles LD. Cinacalcet HCL effectively reduces intact parathyroid hormone (iPTH) and CaXP irrespective of the severity of secondary hyperparathyroidism (HPT). ERA-EDTA XLI Congress Abstract Book: 219, 2004.
- 43 – Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, Frazão JM, Charytan C, Coburn J, Coyne D, Kaplan M, Baker N, McCary LC, Turner SA, Goodman WG. Cinacalcet HCL reduces bone turnover and area of fibrosis in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT). ERA-EDTA XLI Congress Abstract Book: 218, 2004.
- 44 - Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 19 (suppl 5):v9-v14, 2004.