

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/09/2023.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Soraya Mayumi Sasaoka Zamoner

**Segurança do cinacalcete em crianças e
adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na
doença renal crônica: revisão sistemática e
metanálise proporcional de série de casos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Julio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Mestre em Fisiopatologia em
Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade
Co-orientador: Profa. Titular Jacqueline Teixeira Caramori

Botucatu

2021

Soraya Mayumi Sasaoka Zamoner

Segurança do cinacalcete em crianças e adolescentes com
distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica: revisão
sistemática e metanálise proporcional de série de casos

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Julio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luís

Gustavo Modelli de Andrade Co-

orientador: Profa. Titular

Jacqueline Teixeira Caramori

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Zamoner, Soraya Mayumi Sasaoka.

Segurança do cinacalcete em crianças e adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica : revisão sistemática e metanálise proporcional de série de casos / Soraya Mayumi Sasaoka Zamoner. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Coorientador: Jacqueline Teixeira Caramori
Capes: 40101134

1. Crianças. 2. Adolescentes. 3. Cinacalcete.
4. Insuficiência renal crônica. 5. Distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. 6. Hiperparatireoidismo.

Palavras-chave: Calcimiméticos; Cinacalcete; Doença renal crônica pediátrica; Hiperparatireoidismo; Paratormônio.

Ao meu marido, Welder

Meu companheiro e amigo, pelo apoio incondicional e sonhos compartilhados. Por ser meu guia, me compreender, acompanhar e estimular em todas as escolhas e decisões. Sem a qual nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus pais, Norito e Neuza e aos meus irmãos Paula, Marcelo e Sabrina

Que dignamente apresentaram-me ao caminho da honestidade, persistência e união, ensinaram-me a buscar forças e a superar obstáculos, a doar sempre o meu melhor e a sempre buscar ser uma pessoa melhor. Incentivadores constantes e responsáveis pelo que hoje sou.

A **Deus**, primeiramente, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino e meu guia, abençoando-me sempre. Por tudo que me proporcionou, pelas pessoas maravilhosas e grandes oportunidades que colocou em meu caminho, e por me dar forças para seguir sempre em frente.

Ao meu orientador **Prof. Dr Luis Gustavo Modelli de Andrade**, o meu agradecimento pelo exemplo profissional e pela oportunidade de realizar este projeto ao seu lado. Meu respeito, gratidão e eterna admiração.

Aos membros da banca do Exame Geral de Qualificação, **Profa. Dra Vania Nunes dos Santos Nogueira** e **Profa. Dra. Marcia Camegaçava Riyuzo**, que dedicaram seu tempo e conhecimento para enriquecer este trabalho.

À minha chefe e amiga **Profa. Dra. Márcia Camegaçava Riyuzo** e ao meu colega e amigo **Dr. Henrique Mochida Takase** por todo apoio e confiança.

Aos meus queridos sobrinhos (Mariane, Nicole, Alice, Matheus, Nathalia e Luiza), por tornarem essa jornada mais leve com seus sorrisos.

Aos **pacientes**, principais motivadores da busca por novos saberes e razão de toda a dedicação deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A doença mineral e óssea nos pacientes com doença renal crônica na infância pode causar anormalidades no cálcio, fósforo, paratormônio (PTH) e vitamina D e quando não tratada pode resultar em comprometimento do crescimento, deformidades ósseas, fraturas e calcificação vascular. Cinacalcete é um calcimimético amplamente utilizado como terapia na redução nos níveis de PTH na população adulta, tendo entre seus efeitos colaterais a hipocalcemia. A análise da segurança na população pediátrica é questionada devido à escassez de ensaios clínicos randomizados nessa faixa etária.

Objetivo: O objetivo desta revisão foi avaliar o aparecimento de hipocalcemia sintomática ou outros eventos adversos (graves ou não graves) com o uso de cinacalcete em crianças e adolescentes com distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica.

Crítérios de inclusão: Esta revisão considerou ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de caso-controle, séries de casos e coorte, em pacientes de 0 a 18 anos de idade, portadores de doença renal crônica estágio 3 a 5 com distúrbio mineral e ósseo que receberam cinacalcete.

Método de busca: os estudos foram obtidos das fontes PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, e COCHRANE sem restrição de idioma.

Coleta e análise: foi utilizada ferramenta de extração de dados padrão e foram analisados o aparecimento de hipocalcemia ou outros eventos adversos (graves ou não graves). A análise estatística foi realizada com software R com pacote metafor e os desfechos foram tratados como variáveis dicotômicas. Devido à diferença entre os estudos incluídos, o modelo de efeito aleatório foi utilizado. Foram utilizadas ferramentas do *Joanna Briggs Institute* para avaliação do risco de viés.

Resultados: esta revisão incluiu 9 artigos (4 ECRs e 5 séries de casos). Houve viés de informações demográficas e de características clínicas dos pacientes em cerca de 50% dos estudos. Houve incidência de 0,2% de evento adverso fatal e 16% de eventos adversos graves ($p < 0,01$ e $I^2 = 69\%$), além de 10,7% de hipocalcemia, totalizando 45,7% de eventos adversos totais.

Conclusão: O calcimimético cinacalcete, se utilizado na população pediátrica, deve ter cuidadosa monitorização dos níveis de cálcio sérico e atenção a possíveis eventos adversos, principalmente nas crianças menores de 50 meses.

Registro PROSPERO: CRD42019132809

Palavras-chave: Calcimiméticos. Hiperparatireoidismo. Paratormônio. Doença renal crônica pediátrica. Cinacalcete.

ABSTRACT

Introduction: Mineral and bone disease in children with chronic kidney disease can cause abnormalities in calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), and vitamin D and when left untreated can result in impaired growth, bone deformities, fractures, and vascular calcification. Cinacalcet is a calcimimetic widely used as a therapy to reduce PTH levels in the adult population, with hypocalcemia among its side effects. The analysis of safety in the pediatric population is questioned due to the scarcity of randomized clinical trials in this group.

Objective: The aim of this review was to assess the onset of symptomatic hypocalcemia or other adverse events (serious or non-serious) with the use of cinacalcet in children and adolescents with mineral and bone disorder in chronic kidney disease.

Inclusion criteria: This review considered randomized controlled trials (RCT), case-control, case series, and cohort studies, in patients aged 0 to 18 years, with stage 3 to 5 chronic kidney disease with mineral and bone disorder who received cinacalcet.

Research methods: studies were obtained from PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, and COCHRANE databases without language restriction.

Data collection and analysis: a standard data extraction tool was used and the onset of hypocalcemia or other adverse events (serious or non-serious) were analyzed. Statistical analysis was performed using R software with a metaphor package and outcomes were treated as dichotomous variables. Due to the differences between the included studies, the random effect model was used. Joanna Briggs Institute tools were used to assess the risk of bias.

Results: This review included 9 articles (4 RCTs and 5 case series). There was a bias in demographic information and clinical characteristics of patients in about 50% of the studies. There was an incidence of 0.2% of fatal adverse events and 16% of serious adverse events ($p < 0.01$ and $I^2 = 69\%$), in addition to 10.7% of hypocalcemia, totaling 45.7% of total adverse events.

Conclusion: If used in the pediatric population, the calcimimetic cinacalcet should be carefully monitored for serum calcium levels and attention to possible adverse events, especially in children under 50 months.

PROSPERO register: CRD42019132809

Keywords: Calcimimetics. Hyperparathyroidism. Parathormone. Pediatric chronic kidney disease. Cinacalcet.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
3. MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO	29
7. ANEXOS	29
8. REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica caracterizada pela perda gradual da função renal, podendo evoluir em alguns casos para doença renal terminal. De acordo com *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2008 Annual Report* (1) apresenta incidência global de 3,1 a 13 casos por milhão de população com idade compatível (pmpic) por ano quando considerada taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30 mL/min/1,73m² (2, 3) e, no Brasil, (4), tendo como principal causa na infância as malformações do trato urinário, seguido de Glomeruloesclerose Segmentar Difusa (5). Além do comprometimento do crescimento causado tanto pelas complicações da DRC, como devido a patologias de base, a doença renal terminal aumenta em 30 a 150 vezes a mortalidade quando comparada com a população pediátrica geral e reduz a expectativa de vida em torno de 50 anos (6).

Dentre as complicações da DRC, o paciente evolui com desequilíbrio do metabolismo mineral e ósseo, caracterizada por anormalidades de cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), vitamina D, fator de crescimento fibroblástico (FGF) 23, calcificações vasculares, comprometimento do crescimento linear e alterações na histologia óssea (7-9) caracterizadas como as doenças de baixo ou alto *turnover* ósseo. Sabe-se que a infância e a adolescência são períodos críticos para o estabelecimento de tecido ósseo saudável, e as alterações metabólicas podem estar presentes desde os estágios iniciais da doença renal crônica, levando a baixa estatura, deformidades ósseas e fraturas, impactando negativamente na qualidade de vida e contribuindo para uma diminuição significativa na expectativa de vida devido a doença cardiovascular. Juntamente com os efeitos psicológicos da baixa estatura, o retardo do crescimento está associado a maior morbimortalidade em pacientes com DRC (10).

O objetivo do tratamento do hiperparatireoidismo secundário em crianças é normalizar o metabolismo mineral (7) com o intuito de otimizar o crescimento, reduzir as deformidades ósseas e minimizar a progressão da calcificação extra-esquelética (9, 10). Uma revisão sistemática publicada no *Cochrane Database* por Hanh et al.(11) abordou terapias tradicionais para o manejo desses distúrbios metabólicos em crianças com DRC, como esteróis, análogos de vitamina D e quelantes de fosfato; no entanto, esta revisão não incluiu o uso de cinacalcete nessa população,

provavelmente devido à escassez de ECR sobre o uso dessa droga na população pediátrica.

O cinacalcete é um modulador alostérico do receptor sensível a cálcio (CaSR) aprovado em adultos para o manejo do hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica. É responsável por aumentar a sensibilidade do CaSR, presente especialmente nas glândulas paratireoides, ao cálcio sérico, sendo que sua ativação resulta em supressão da secreção de paratormônio (PTH), permitindo um melhor controle do hiperparatireoidismo secundário. No entanto, seja por diminuição da mobilização de cálcio do metabolismo ósseo (12), seja por mecanismos ainda desconhecidos, pode resultar em hipocalcemia sintomática grave, com relatos na literatura variando desde mialgia e câimbras a tetania, convulsões ou potencial para prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. No estudo EVOLVE (13) em que foi comparado o uso de cinacalcete e placebo em 3883 pacientes adultos portadores de hiperparatireoidismo secundário a DRC, foi relatada hipocalcemia em cerca de 12% dos pacientes que receberam Cinacalcete. Outra preocupação sobre seu uso em criança se faz devido a localização de calcimiméticos em condrócitos, porém alguns estudos mostraram que não houve comprometimento do crescimento ósseo longitudinal com o uso da medicação (14-16).

As atuais recomendações do KDIGO de 2017 (7) expõem a escassez de ensaios clínicos randomizados (ECR) em crianças que abordem não apenas segurança e eficácia, mas também resultados centrados no paciente, como mortalidade, vasculopatia calcificada e distúrbio mineral e ósseo (DMO). Os dados relativos a essa população decorrem de 2 ECR, estudos observacionais ou de intervenção não controlados e relatos de séries de caso (17-21).

Em 2017 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou o uso do cinacalcete em crianças maiores de 3 anos de idade portadoras de doença mineral e óssea com doença renal crônica em diálise que não apresentam controle do hiperparatireoidismo com as terapias tradicionais, nos Estados Unidos da América e no Brasil, o medicamento ainda não foi aprovado para esta população.

A Sociedade Europeia de Nefrologia Pediátrica e o Grupo ERA-EDTA (2020)(22) publicaram, recentemente, documento com 22 posicionamentos em relação ao uso de cinacalcete em crianças em diálise. Foi realizada revisão

sistemática, utilizando a base de dados PubMed até fevereiro de 2019, tendo sido incluídos ECRs, estudos prospectivos não controlados ou observacionais, estudos retrospectivos e série de casos com mais de 5 pacientes, com restrição de idioma (inglês). Dentre os posicionamentos, orienta-se que o medicamento não deve ser iniciado na presença de hipocalcemia e, caso iniciado, que os níveis de cálcio sejam reavaliados semanalmente durante o ajuste de dose e ao menos mensalmente após atingir dose de manutenção. Além disso, sugere-se que os pais sejam fortemente orientados sobre os sinais e sintomas de hipocalcemia.

2.