

PORTARIA Nº 14, DE 15 DE JANEIRO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre o Hipoparatiroidismo no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS nº 5, de 10 de novembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIOPARATIREOIDISMO.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral do Hipoparatiroidismo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento do Hipoparatiroidismo o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME
SECRETÁRIO

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

HIPOPARATIREOIDISMO

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Realizada busca na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Hypoparathyroidism"(Mesh) e "Diagnosis"(Mesh) e "Therapeutics"(Mesh), e restringindo-se para artigos em humanos, resultou em 120 artigos. Busca na mesma base de dados, utilizando-se a estratégia de busca "Hypoparathyroidism"(Mesh) restringindo-se para Metanálises e Ensaios Clínicos Randomizados, resultou em outros 15 artigos. Todos os artigos foram revisados e os identificados como sendo de interesse para a elaboração do protocolo, incluídos no texto. A busca foi feita na data de 23/09/2009, sem limite de data estabelecido.

2. INTRODUÇÃO

Em seres humanos, o metabolismo do cálcio é controlado pelas ações diretas e indiretas do hormônio da paratireóide (PTH) e da vitamina D sobre rins, trato digestivo e ossos (1). O PTH, uma molécula de 84 aminoácidos secretada pelas glândulas paratireóides, é o principal hormônio no controle dos níveis circulantes de cálcio (1, 2).

O Hipoparatireoidismo, caracterizado pela diminuição da liberação de PTH pelas paratireóides, manifesta-se através dos sinais e sintomas da hipocalcemia (1, 2). A causa mais freqüente de Hipoparatireoidismo é o trauma cirúrgico, em cirurgia de tireóide, paratireóide e neoplasias de cabeça e pescoço, podendo ser, nestes casos, transitório ou definitivo (1). No período pós-operatório de cirurgias de tireóide o Hipoparatireoidismo transitório é cerca de 20 vezes mais freqüente que o definitivo (3). Doenças autoimunes das paratireóides são a segunda causa mais freqüente de Hipoparatireoidismo, incluindo dentre estas a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I, que se caracteriza pela associação de insuficiência adrenal e candidíase mucocutânea crônica ao Hipoparatireoidismo (4, 5). Outras causas menos freqüentes são doenças genéticas (6), doenças infiltrativas (1), doenças de depósito (7-9), lesão por irradiação (1) e idiopática (10). O Hipoparatireoidismo ainda pode ser decorrente de hipomagnesemia (11) ou hipermagnesemia (12), sendo nesses casos chamado de Hipoparatireoidismo funcional, pois é reversível com a correção da magnesemia (1).

Já o pseudoHipoparatireoidismo ou resistência tecidual a ação do PTH é uma doença hereditária rara, que se caracteriza por hipocalcemia e níveis normais ou altos de hormônio da paratireóide (1, 2). Não existem dados epidemiológicos brasileiros de incidência ou prevalência desta doença.

As manifestações clínicas da hipocalcemia aguda incluem espasmos musculares, tetania, parestesias e convulsões (1). O eletrocardiograma pode mostrar alterações da repolarização ventricular e aumento do intervalo QT. O Hipoparatireoidismo crônico pode determinar catarata, calcificação em núcleos da base no sistema nervoso central, com conseqüentes sintomas extrapiramidais e retardo mental.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E20.0 - Hipoparatireoidismo idiopático
- E20.1 - Pseudo-hipoparatireoidismo
- E20.8 - Outro hipoparatireoidismo
- E89.2 - Hipoparatireoidismo pós-procedimento

4. DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

As manifestações clínicas no Hipoparatiroidismo são decorrentes da hipocalcemia. A presença de aumento da excitabilidade neuromuscular pode ser avaliada no exame clínico pela presença dos sinais de Trousseau e Chvostek.

O sinal de Trousseau consiste no espasmo carpal, isto é, flexão do pulso e articulações metacarpofalangeanas, extensão das articulações interfalangeanas distais e proximais, e adução do polegar e dedos, em resposta à compressão do braço por meio de esfigmomanômetro insuflado 20 mmHg acima da pressão sistólica durante 3 minutos. O sinal de Chvostek é menos específico de hipocalcemia, pois pode ocorrer em 15% das pessoas normocalcêmicas e consiste no desencadeamento de espasmos dos músculos faciais em resposta à percussão do nervo facial na região zigomática.

A história de cirurgia cervical ou presença de cicatriz de tireoidectomia no pescoço são indicativos de Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (1). Já a presença de insuficiência adrenal ou de candidíase mucocutânea crônica sugere o diagnóstico de Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I (1, 4, 5, 13).

4.2 LABORATORIAL

A avaliação inicial deve ser feita com dosagem de cálcio total ou iônico. Para correta interpretação do cálcio total, seu valor deve ser corrigido para a albumina no soro: para cada 1g/dL de albumina abaixo de 4g/dL, deve-se adicionar 0,8mg/dL à medida do cálcio total.

Após identificação de hipocalcemia, PTH, fósforo e magnésio no soro e calciúria em 24 horas devem ser solicitados (4). Os achados laboratoriais típicos no paciente com Hipoparatiroidismo são PTH baixo ou indetectável (<15pg/mL), cálcio baixo (<8mg/dL) e fósforo aumentado (>5,0mg/dL). Como já comentado, a hipomagnesemia (11) ou a hipermagnesemia (12) podem induzir Hipoparatiroidismo funcional, caracterizado por diminuição da secreção e por resistência tecidual à ação do PTH, que resolve com a correção dos níveis de magnésio.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos com diagnóstico laboratorial de Hipoparatiroidismo, definido como cálcio total, corrigido para albuminemia <8mg/dL ou cálcio iônico <4mg/dL, associado a PTH sérico <30pg/mL (14).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

-Pacientes com Hipoparatiroidismo transitório ou funcional que tenham normalizado a função das paratireóides;

- Pacientes com hipo ou hipermagnesemia, conforme item 4.2;

-Hipersensibilidade ou intolerância a medicamento preconizado neste protocolo.

7. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com resistência à ação do PTH, condição chamada de pseudohipoparatiroidismo, devem ser incluídos neste Protocolo, e a eles se aplicam os mesmos princípios do tratamento do Hipoparatiroidismo (3). Sugere-se como critério diagnóstico de pseudoHipoparatiroidismo a dosagem sérica de cálcio total, corrigido para albumina, <8mg/dL ou cálcio iônico <4mg/dL, associado a fósforo >5mg/dL, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 60 ml/min./1,73m² e PTH normal ou aumentado. (A TFGe pode

ser calculada através das fórmulas MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou Cockcroft-Gault (disponíveis em <http://nephron.com>.)

O tratamento de mulheres com Hipoparatiroidismo durante a gestação e período puerperal requer cuidados especiais. O principal risco para o feto de gestantes com Hipoparatiroidismo ou pseudo Hipoparatiroidismo é o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário e desmineralização óssea (15). A vitamina D sintética 1ahidroxilada com maior experiência de uso durante a gestação é o calcitriol. Ao longo da gestação há necessidade de aumento da dose do calcitriol para a manutenção dos níveis de cálcio no limite inferior da normalidade (15). Após o parto, as necessidades de calcitriol retornam para o patamar pré-gestacional.

8. TRATAMENTO

O tratamento do Hipoparatiroidismo tem por objetivo evitar complicações agudas e crônicas da hipocalcemia. O Hipoparatiroidismo associado à hipocalcemia grave, que se manifesta com tetania, convulsões ou prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, deve ser tratado emergencialmente, a nível hospitalar, com administração intravenosa de gluconato ou cloreto de cálcio. O tratamento de manutenção do Hipoparatiroidismo consiste na correção da calcemia através da administração de cálcio e vitamina D sintética 1ahidroxilada por via oral (1, 2).

No Hipoparatiroidismo, a administração de formas ativas da vitamina D se faz necessária uma vez que o PTH, principal estímulo para conversão renal de 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D, não está presente. A vitamina D ativa tem papel importante na absorção gastrointestinal de cálcio. Logo que foram sintetizados, os metabólitos 1ahidroxilados da vitamina D₃ passaram a ser utilizados no tratamento do Hipoparatiroidismo, sendo as evidências de benefício provenientes de séries de casos, não havendo estudos comparados contra placebo (16, 17).

As formas de vitamina D sintética 1ahidroxilada disponíveis no Brasil para o tratamento do Hipoparatiroidismo são o alfacalcidol (1ahidroxivitamina D₃), que necessita ser hidroxilado no carbono 25 no fígado, antes de se tornar o metabólito ativo 1,25-dihidroxivitamina D₃; e o calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D₃), forma já ativa que não precisa ser ativada para ter efeito (18). A comparação do alfacalcidol com o calcitriol mostrou que ambas as formas de vitamina D sintética 1ahidroxilada são efetivas e apresentam perfil de segurança comparável no tratamento do Hipoparatiroidismo (19). Com boa absorção por via oral, o calcitriol e o alfacalcidol começam a ter efeito cerca de 1-2 dias depois de ingeridos (1). Circulam ligados a proteínas (99,9%) tendo efeito por cerca de 3-5 dias após a ingestão (1, 18).

Nos pacientes com Hipoparatiroidismo tratados com cálcio e vitamina D sintética 1ahidroxilada, um dos efeitos indesejados é o desenvolvimento de hipercalcúria, pois o PTH tem efeito anticálcúrico (1, 20). Nesses casos, limitação da ingestão de sódio, o uso de diuréticos tiazídicos, ou redução nas doses de cálcio ou vitamina D sintética 1alfa-hidroxilada podem ser necessárias (1, 2). Essas medidas também podem ser utilizadas no início do tratamento para prevenir hipercalcúria (1).

8.1 FÁRMACOS

Carbonato de cálcio: comprimidos de 500mg

Carbonato de cálcio + vitamina D: comprimidos de 500mg + 400UI

Alfacalcidol: cápsulas de 0,25mcg e 1mcg.

Calcitriol: cápsula de 0,25mcg.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Alfacalcidol: dose inicial de 0,5mcg, por via oral, 1 vez ao dia, com ajuste subsequente de acordo com a calcemia. A dose de manutenção é geralmente de 0,5 a 6mcg ao dia em 1 ou 2 administrações (1, 19).

Calcitriol: dose inicial de 0,25mcg, via oral, 1 vez ao dia, com ajuste subsequente de acordo com a calcemia. A dose de manutenção é geralmente de 0,25 a 3mcg ao dia em 1 ou 2 administrações (1, 19).

Carbonato de cálcio: dose usual é de 2 a 6 g ao dia, vias oral, em 2 a 6 administrações, com pelo menos 3 administrações, juntamente com as refeições (1).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido por toda a vida.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do Hipoparatiroidismo tem por objetivo melhorar os sintomas de hipocalcemia, evitar complicações agudas e crônicas da hipocalcemia, e prevenir complicações oriundas do tratamento com cálcio e vitamina D 1 α -hidroxilada.

9 . MONITORIZAÇÃO

O objetivo do tratamento é manter o cálcio total no soro no limite inferior da normalidade, isto é, entre 8 e 8,5mg/dL (1). Tentativas de manter o cálcio em níveis mais elevados geralmente não trazem benefício, e ocasionam hipercalcúria, que pode levar a nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal crônica (20). Em pacientes com hipercalcúria persistente, isto é, calcúria > 300mg/24 horas ou > 4mg/kg de peso/24 horas, devem ser iniciadas medidas terapêuticas para limitá-la, como redução da ingestão de sódio, prescrição de diuréticos tiazídicos, ou redução nas doses de cálcio ou vitamina D sintética 1 α hidroxilada (1).

No acompanhamento dos pacientes com Hipoparatiroidismo, dosagens séricas de cálcio e fósforo e de creatinúria e calcúria em 24 horas devem ser realizados regularmente (1).

No início do tratamento sugere-se que os exames sejam realizados com periodicidade de 7 a 14 dias, sendo o intervalo das consultas espaçado progressivamente. Quando as doses dos medicamentos estiverem ajustadas, o acompanhamento pode ser feito a cada 3 a 6 meses (17).

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida, com intervalo entre consultas levando em consideração os dados clínicos, e com realização de exames laboratoriais conforme sugerido no item Monitorização.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTO R

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso.

O tratamento dos pacientes com hipoparatiroidismo deve ser realizado em serviços especializados de endocrinologia.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):391-403.
2. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(25):1863-75.
3. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008 Feb;143(2):132-7; discussion 8.
4. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009 May;265(5):514-29.
5. Shikama N, Nusspaumer G, Hollander GA. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):273-88, vii.
6. Thakker RV. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004 Mar;5(1):37- 51.
7. Carpenter TO, Carnes DL, Jr., Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13;309(15):873-7.
8. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007 Dec;5(2):642-8.
9. de Seze S, Solnica J, Mitrovic D, Miravet L, Dorfmann H. Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1972 Summer;2(1):71-94.
10. Goswami R, Goel S, Tomar N, Gupta N, Lumb V, Sharma YD. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun 22.
11. Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Oct;11(10):1937-47.
12. Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jun;190(6):1773-6.
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002 Jun;23(3):327-64.
14. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, et al. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J*. 2008 Oct;55(5):787-94.
15. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Jan 1;151(1):99-109.
16. Russell RG, Smith R, Walton RJ, Preston C, Basson R, Henderson RG, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and 1alpha-hydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet*. 1974 Jul 6;2(7871):14-7.

17. Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. Eur J Endocrinol. 1997 Jan;136(1):52- 60.

18. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. Which for what? Jama. 1982 Feb 12;247(6):841-4.

19. Okano K, Furukawa Y, Morii H, Fujita T. Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of various types of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1982 Aug;55(2):238-43.

20. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. Kidney Int. 1987 Nov;32(5):760-71.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFACALCIDOL E CALCITRIOL

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento alfacalcidol e calcitriol, indicados para o tratamento do Hipoparatiroidismo.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- melhorar os sintomas de cálcio baixo no sangue;
- evitar complicações agudas e crônicas de cálcio baixo no sangue;

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

-não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, não interrompa o tratamento e avise imediatamente o médico;

-em relação à amamentação a segurança para o uso dos medicamentos deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto ser excretado pelo leite materno

- os efeitos colaterais já relatados para alfacalcidol e calcitriol são os seguintes: aumento da quantidade de cálcio no sangue, caracterizada por dor óssea, constipação, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor muscular, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza. Efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição da libido, irritabilidade, coceira, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo e colesterol no sangue, perda de peso, pancreatite e psicose que é o sintoma mais raro.

- medicamento é contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco, aumento da quantidade de cálcio e vitamina D e osteodistrofia renal com hiperfosfatemia;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.