

PORTARIA Nº 69, DE 11 DE FEVEREIRO DE 2010

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Osteodistrofia Renal 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/MS nº 7, 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 do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

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

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Osteodistrofia Renal, 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 do medicamento nele previsto;

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

§ 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

ANEXO

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Osteodistrofia Renal

1. METODOLOGIA DE BUSCA

Foram realizadas buscas no Pubmed com os seguintes termos: "Renal Osteodystrophy"[Mesh], "Diagnosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh]. A busca foi restrita para artigos em humanos e com os seguintes tipos: ensaio clínico, meta-análise e diretrizes. Foram revisados os artigos resultantes da análise, bem como as referências das diretrizes atuais. Não foi restrita data de busca, sendo incluídos artigos até outubro de 2009. Também foram consultados livros-texto de nefrologia e endocrinologia.

2. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) leva a alterações no metabolismo ósseo, com progressão destas alterações com o declínio da função renal. Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, hormônio da paratireóide (PTH) e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores, mas principalmente pela diminuição da eliminação renal do fósforo com conseqüente hiperfosfatemia, pela diminuição da produção do calcitriol pelo rim e pela hipocalcemia resultante destes dois processos. Estas alterações são mais pronunciadas a partir do estágio 3 da IRC (tabela 1). Além destas, ocorre também resistência ao PTH no rim e em tecidos periféricos, hiperparatireoidismo secundário e terciário e alterações na degradação do PTH(1,2). O resultado final destas alterações é um padrão laboratorial que compreende hipocalcemia, hiperfosfatemia (levando a um aumento do produto cálciofósforo) e elevação do PTH (hiperparatireoidismo secundário)(2).

A doença do metabolismo ósseo associada a IRC tem vários espectros, podendo apresentar-se somente com alterações laboratoriais, doença óssea estabelecida e calcificações extra-esqueléticas. O termo osteodistrofia tem sido reservado para descrição histológica das alterações ósseas secundárias a estas alterações metabólicas, sendo uma das possíveis manifestações desta doença(1, 2). Por ainda ser denominada na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) como Osteodistrofia Renal, este termo será usado como sinônimo de doença do metabolismo ósseo associada a IRC neste protocolo, significando todo o espectro desta doença e não somente o achado histológico.

As alterações laboratoriais da doença do metabolismo ósseo associada a IRC são encontradas na maioria dos pacientes com IRC. Estes pacientes em geral são assintomáticos e são diagnosticados por exames laboratoriais de controle. Estudos observacionais e alguns dados de estudos de intervenção correlacionam estes achados com aumento do número de fraturas, de eventos cardiovasculares e de mortalidade(3-5). O principal componente deste aumento de risco parece ser a hiperfosfatemia(6), porém o próprio tratamento medicamentoso destas alterações também parece ter um papel(7).

A doença óssea estabelecida pode resultar em fraturas, dor e deformidades ósseas. Em crianças pode se apresentar com diminuição da velocidade de crescimento e baixa estatura. Dados de estudos dos EUA mostram que os pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) apresentam uma incidência de fraturas 4,4 vezes maior que a população em geral(8, 9). Além disso, pacientes com IRC e com fratura de quadril apresentam uma mortalidade maior, quando comparados com pacientes com mesma função renal e perfil cardiovascular, porém livres de fratura(10). Os pacientes com IRC podem apresentar doença óssea com aumento do remodelamento (osteíte fibrosa cística associada ao hiperparatireoidismo), com diminuição do remodelamento (osteomalácia e doença óssea adinâmica associadas à deficiência de vitamina D e supressão excessiva das paratireóides por alterações metabólicas ou associadas ao tratamento) ou um padrão misto destas duas categorias. A doença óssea adinâmica também pode ter como causa a intoxicação por alumínio, porém este tipo de alteração tem diminuído com a restrição do uso de quelantes

de fósforo com alumínio e melhora da qualidade da água utilizada na hemodiálise. O padrão com aumento do remodelamento é mais comum em pacientes pré-dialíticos, enquanto o padrão com diminuição do remodelamento é mais comum nos pacientes em terapia renal substitutiva (TRS)(2).

O diagnóstico de doença do metabolismo ósseo associada a IRC também inclui a detecção de calcificações extra-esqueléticas, incluindo vasos, valvas cardíacas e miocárdio. Apesar do achado desta complicação ser preditivo de eventos cardiovasculares, ainda não é conhecido o valor do seu tratamento, bem como a relação causa-efeito deste fenômeno(1).

No Brasil, estima-se, a partir dos dados dos sistemas de informações do SUS, que, em 2008 e 2009, respectivamente, 72.730 e 75.822 pacientes submeteram-se à diálise, sendo em torno de 90% à hemodiálise. E, segundo censo de 2008 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, existiam 87.044 pacientes em TRS. Destes, 33% apresentavam hiperfosfatemia e 25% PTH acima de 300 pg/mL. Em relação ao tratamento, cerca de 26% usavam vitamina D ou análogo(11). Entretanto, a prevalência da doença do metabolismo ósseo associada a IRC no Brasil não é bem estudada. Um estudo com dados brasileiros¹² demonstrou que no período entre 1997-2001 a prevalência de doença óssea secundária ao hiperparatireoidismo era de 44%, doença mista, de 23,9%, osteomalácia, de 11,7% e doença óssea adinâmica, de 20,4%. Estas taxas apresentavam um aumento importante quando comparadas com outros períodos neste mesmo estudo.

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

-N25.0 Osteodistrofia renal

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico de doença do metabolismo ósseo associada a IRC geralmente é feito em pacientes com doença avançada que apresentam dores ósseas, fraturas, fraqueza muscular, ruptura de tendões, prurido, calcificações extra-esqueléticas sintomáticas e calcifilaxia. Estes pacientes em geral já estão em TRS e idealmente o diagnóstico e o tratamento deveriam ter sido feitos previamente a estas complicações.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da osteodistrofia renal é feito em pacientes assintomáticos, na maioria das vezes. Como as alterações no metabolismo ósseo iniciam no estágio 3 da IRC, atualmente recomenda-se monitorizar os níveis séricos de cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina em pacientes com doença renal no estágio 3. Em crianças, um estudo mostrou que estas alterações iniciam-se antes(13), portanto, recomenda-se iniciar a monitorização mais cedo, no estágio 2. O diagnóstico e posteriores decisões terapêuticas devem ser feitos preferivelmente baseados em padrões, isto é, medidas repetidas com alterações semelhantes, do que em medidas únicas. Deve-se também atentar para as diferentes metodologias usadas pelos laboratórios, que devem fornecer os valores de referência para o seu método.

O diagnóstico laboratorial de osteodistrofia renal é feito quando algum dos componentes do metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, PTH) encontra-se alterado. Os estudos que embasam esta conduta são estudos observacionais sujeitos a vieses, principalmente por incluírem praticamente somente pacientes em TRS(3, 14, 15). Apesar disso, as recomendações atuais são baseadas nestes estudos, na fisiopatologia e patogênese da doença e na plausibilidade biológica(1).

A dosagem dos níveis séricos de PTH permite fazer o diagnóstico e definir a gravidade do hiperparatireoidismo secundário, porém não prediz com precisão o tipo de doença óssea que o paciente apresenta, principalmente quando está pouco elevada(16,17). Níveis de PTH abaixo de 100 pg/mL estão

associados com presença de doença adinâmica enquanto que níveis acima de 450 pg/mL estão tipicamente associados com doença óssea associada ao hiperparatireoidismo ou doença mista. Valores entre 100 e 450 pg/mL podem estar associados com osso normal ou qualquer um dos padrões acima(16).

A dosagem da fosfatase alcalina sérica também é um marcador importante e, em conjunto com o PTH, pode auxiliar no diagnóstico das diferentes formas de doença óssea associada a IRC. A combinação de níveis baixos de PTH e de fosfatase alcalina no soro sugere doença óssea com baixo remodelamento, enquanto que níveis elevados têm elevada sensibilidade e especificidade para a doença com aumento de remodelamento ósseo(18).

O método considerado como padrão-ouro para o diagnóstico da doença óssea associada a IRC e seu subtipo é a biópsia óssea da crista ilíaca com uso de tetraciclina e análise histomorfométrica(19). Por ser um exame invasivo e pela boa correlação do PTH e da fosfatase alcalina em prever as alterações ósseas, é recomendada, nesta população, somente em algumas situações especiais, como fraturas inexplicadas, dor óssea persistente, hipercalcemia inexplicada, hipofosfatemia inexplicada, suspeita de toxicidade ao alumínio e previamente ao uso de bisfosfonados.

A densitometria óssea não é recomendada para estes pacientes, pois não tem valor diagnóstico ou prognóstico nesta população. Em crianças o acompanhamento deve ser feito com medidas antropométricas(1).

Para o diagnóstico de calcificações extra-esqueléticas recomenda-se o uso de radiografia abdominal e ecocardiograma. A radiografia simples também pode ser utilizada para o diagnóstico dos outros espectros da doença, porém tem uma sensibilidade baixa e apresenta alterações somente quando a doença já está em fase mais avançada.

Para o diagnóstico de intoxicação pelo alumínio, recomendase o uso do teste da desferroxamina (DFO)(20). Clinicamente estes pacientes se apresentam com osteomalácia, dores musculares e ósseas, anemia microcítica resistente a reposição de ferro, hipercalcemia e alterações neurológicas(19). A dosagem não estimulada de alumínio não parece ser útil para o diagnóstico sendo, portanto, indicada a realização do teste. Existem vários protocolos para a realização deste, porém o que parece ser mais seguro e efetivo é a utilização de 5 mg/kg de DFO(21). Em um estudo que avaliou 77 pacientes em TRS, um nível de PTH < 150 pg/mL associado a um aumento do alumínio sérico maior que 50 mcg/L após a infusão da DFO demonstrou sensibilidade de 87% e especificidade de 95% para detecção de doença óssea por deposição de alumínio em biópsia óssea(20). O teste é feito com a administração de DFO na dose de 5mg/kg de peso, uma hora antes do término da sessão de hemodiálise. As amostras para dosagem de alumínio são coletadas antes da sessão na qual será feita a infusão (basal) e antes da próxima sessão de hemodiálise (estimulada). O padrão ouro para o diagnóstico de doença óssea por intoxicação por alumínio é a biópsia óssea.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O USO DE ALFACALCIDOL E CALCITRIOL

As indicações de tratamento atuais diferem conforme o estágio da IRC. Em pacientes com IRC estágio 3-5 que não estejam em TRS (Tabela 1) que tenham o PTH acima do limite superior do método devem ser tratados, inicialmente, para hiperfosfatemia ou hipocalcemia, conforme protocolos específicos. Nos pacientes em que o PTH não é corrigido com estas medidas e apresentam um aumento progressivo do PTH deve ser iniciado alfacalcidol ou calcitriol. Nos pacientes em TRS, os níveis séricos de PTH devem ser mantidos entre duas a nove vezes o limite superior do método utilizado para a sua dosagem(1). Alterações importantes dos níveis séricos de PTH, para cima ou para baixo, embora ainda dentro desse intervalo, devem ser avaliadas para iniciar ou modificar tratamento, evitando que o PTH sérico fique fora desse intervalo. A avaliação do paciente deve preferencialmente ser feita por nefrologista ou endocrinologista com experiência nesta área.

Tabela 1 - Classificação em estágios da Insuficiência Renal Crônica

Estágio	TFG* (ml/min por 1,73 m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60 - 89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3	30 - 59	TFG moderadamente diminuída
4	15 - 29	TFG gravemente diminuída
5	< 15 ou TRS	Falência renal

* TFG: taxa de filtração glomerular

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O USO DE DESFERROXAMINA

Os pacientes que devem ser submetidos ao teste para o diagnóstico de excesso de alumínio são aqueles que apresentam dosagem sérica não estimulada de alumínio elevada (60 a 200 mcg/L) ou sinais e sintomas clínicos sugestivos de intoxicação por alumínio. Deve também ser realizado previamente a paratireoidectomia, quando o paciente tem história de exposição ao alumínio.

Os pacientes elegíveis para o tratamento com DFO são aqueles com diagnóstico histológico de doença óssea adinâmica por depósito de alumínio em biópsia óssea. Além disso, os pacientes sintomáticos com diagnóstico de intoxicação por alumínio após teste positivo com DFO são elegíveis para este tratamento.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ALFACALCIDOL E CALCITRIOL

Os pacientes que apresentarem hiperfosfatemia ou hipercalcemia não devem receber alfacalcidol ou calcitriol. Nos pacientes com hiperfosfatemia, esta alteração deve ser corrigida, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da hiperfosfatemia na IRC(22). Após a correção destes distúrbios, estes medicamentos podem ser utilizados.

DESFERROXAMINA

Os pacientes com concentrações de alumínio não estimuladas maiores que 200 mcg/L não devem receber DFO pelo risco de neurotoxicidade. Estes pacientes devem ter seu programa de TRS intensificado para diminuição dos níveis de alumínio antes de receber a DFO.

E, relativamente a ambos os medicamentos acima especificados, paciente com contra-indicação ou intolerância ao uso de medicamento proposto neste Protocolo.

7. TRATAMENTO

O tratamento da osteodistrofia renal é baseado na correção das alterações do metabolismo ósseo. Para isto, são utilizados fármacos para realizar quelação dos altos níveis de fósforo, análogos de vitamina D na sua forma ativa e cirurgia para remoção das glândulas paratireóides. Dentre estes fármacos aqueles usados para o manejo da hiperfosfatemia na IRC estão regulamentados pelo Ministério da Saúde conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da hiperfosfatemia na IRC(22). Portanto, aqui serão discutidos o calcitriol, o alfacalcidol e a desferroxamina.

O alfacalcidol e calcitriol são usados em pacientes com IRC estágio 3-5D para corrigir as alterações no metabolismo ósseo e reduzir o risco de hiperparatireoidismo secundário ou a sua progressão. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D (1,25-OH₂vitamina D) e o alfacalcidol é um análogo sintético da vitamina D₃ e requer uma hidroxilação hepática para ser transformado na forma ativa da vitamina D (portanto é chamado de pré-medicamento).

Pacientes com IRC estágio 3-5 que não estejam em TRS que tenham o PTH sérico acima do limite superior do método devem ser tratados, inicialmente, para hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D deverá ser suspeitada com base na presença de fatores de risco para esta deficiência, isto é, não exposição ao sol ou residência em região geográfica do país onde deficiência de vitamina D por estudos epidemiológicos tenha sido identificada. Como são poucos os estudos sobre prevalência de hipovitaminose D no Brasil, de base populacional, destacando-se um estudo realizado em São Paulo e publicado em 2005, que evidenciou hipovitaminose D em idosos residentes na cidade de São Paulo(23), sugerimos a suplementação de vitamina D em todos os indivíduos que residam em áreas de maior latitude que São Paulo, ou que não se exponham ao sol, fornecendo a dose diária mínima recomendada, conforme a idade. Nos pacientes em que o PTH não seja corrigido com estas medidas e que tenham um aumento progressivo do PTH devem ser iniciados análogos de vitamina D ou calcitriol. Os dois fármacos disponíveis (calcitriol e alfacalcidol) foram comparados com placebo em ensaios clínicos randomizados (ECR)(24, 25). O estudo que comparou o calcitriol com placebo(24) incluiu 30 pacientes com seguimento de 8 meses. Este estudo demonstrou que o calcitriol reduzia os níveis séricos de marcadores do metabolismo ósseo tanto séricos como de biópsia óssea. No caso do alfacalcidol foram incluídos 176 pacientes com seguimento de 2 anos. Os pacientes que receberam o tratamento ativo apresentaram melhora dos índices bioquímicos e histológicos, quando comparados com o grupo placebo(25).

As grandes limitações de todos estes estudos são os seus desfechos laboratoriais ou histomorfométricos e número de pacientes pequenos e outros problemas metodológicos, não havendo estudos com desfechos clínicos como desfecho primário. Os dados de desfechos clínicos existentes (mortalidade e desfechos cardiovasculares) são decorrentes de dados de segurança e não desfechos primários. Portanto, em ECR contra placebo(24,25) incluindo pacientes com IRC em estágios 3-5, os análogos da vitamina D reduziram os níveis séricos de PTH e melhoraram a histologia óssea. Apesar disso, as evidências de que estes desfechos laboratoriais resultem em melhores desfechos clínicos ainda são fracas.

Nos pacientes em TRS, estes medicamentos devem usados com o objetivo de manter o PTH sérico aproximadamente entre duas a nove vezes o limite superior do método utilizado para a sua dosagem. Os níveis recomendados pelos consensos anteriores(19) não são mais utilizados, pois não se mostraram úteis em prevenir as alterações em biópsias ósseas(26). Não existem ECRs com desfechos clínicos primários ou secundários avaliando o uso de calcitriol e alfacalcidol para tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes em TRS. Um estudo com desfecho de histologia óssea mostrou que o uso de calcitriol retardou o desenvolvimento de osteíte fibrosa, mas pode ter contribuído para o aumento de doença óssea adinâmica(27). Este mesmo estudo mostrou que pacientes em uso de calcitriol, quando comparados com placebo, tinham um menor nível sérico de PTH, porém apresentavam elevação dos níveis séricos de cálcio. O alfacalcidol não foi testado nesta população.

Estes dois grupos de pacientes foram avaliados em conjunto em uma meta-análise(28) na qual foram incluídos 76 estudos, com 3667 pacientes (a maioria deles em TRS). Este estudo mostrou melhores resultados com os novos análogos da vitamina D em desfechos laboratoriais. Os desfechos clínicos não puderam ser avaliados pelo pequeno número de pacientes avaliados. Esta meta-análise apresentava uma heterogeneidade importante, que pode comprometer os seus achados(29).

O calcitriol pode ser administrado por via oral ou endovenosa. Existem evidências para o uso das duas formulações(30), não apresentando diferenças com relação a desfechos bioquímicos. A meta-análise já citada(28) mostrou superioridade da rota endovenosa para supressão do PTH, porém este estudo apresentava heterogeneidade significativa tornando seus resultados questionáveis.

Nos pacientes com IRC que forem submetidos à paratireoidectomia, pode ser necessário o uso de calcitriol no pós-operatório no caso de desenvolvimento de síndrome da fome óssea(31, 32). O uso deste fármaco nesta situação específica já foi avaliado por ECR33 pequeno (14 pacientes foram randomizados), que demonstrou que os pacientes que receberam calcitriol tiveram hipocalcemia menos grave e necessitaram de menores doses de suplementação com cálcio quando comparados com os pacientes que

receberam placebo. Pela gravidade deste quadro, os pacientes submetidos a paratireoidectomia sejam adequadamente monitorizados e se desenvolverem hipocalcemia, seja iniciado calcitriol, com as doses reguladas conforme o nível de cálcio total e fósforo.

8.1 FÁRMACOS

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

-Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg e ampolas de 1 mcg para uso intravenoso

-Desferroxamina: frasco-ampola com 500 mg de pó liofilizado + ampolas de 5 ml de água

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

ALFACALCIDOL

Pacientes com IRC grau 3 e 4: dose inicial de 0,25 - 0,5 mcg/dia.

Pacientes com IRC grau 5: dose inicial de 1 - 2 mcg, 3 vezes por semana, após a hemodiálise e 3 vezes por semana em diálise peritoneal.

CALCITRIOL

Pacientes com IRC grau 3 e 4: dose inicial de 0,25 - 0,5 mcg/dia

Pacientes com IRC grau 5:

a) Via oral: 0,25 - 0,5 mcg/dia ou 0,5 - 1 mcg, 3 vezes por semana, após a diálise; nos casos de diálise peritoneal pode-se utilizar a dose de 0,5 - 1 mcg, 2-3 vezes por semana.

b) Via intravenosa: 0,5 - 2 mcg, 3 vezes por semana, após a diálise

As doses de alfacalcidol e calcitriol serão ajustadas de acordo com os níveis séricos de cálcio e fósforo, com aumentos de 0,25 a 0,5 mcg a cada 4 semanas e de acordo com os níveis séricos de PTH intacto dosados ao menos duas vezes por ano. Não existem doses máximas recomendadas destes dois medicamentos e a dose deve ser regulada pelos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH conforme especificado na sessão monitorização.

Pacientes submetidos à paratireoidectomia: as doses de calcitriol nestes pacientes dependem dos níveis de cálcio e fósforo, podendo chegar a 4 mcg por dia.

DESFERROXAMINA (DFO)

Para o teste diagnóstico: 5 mg/kg em uma hora (vide no item diagnóstico). Para tratamento de intoxicação por alumínio:

a) Aumento no alumínio maior que 300 mcg/L ou efeitos colaterais durante o teste diagnóstico: 5 mg/kg uma vez por semana por 4 meses. A DFO deve ser administrada de uma hora a cinco horas antes da hemodiálise. Após os 4 meses de terapia deve ser suspensa a DFO por um mês e repetido o teste diagnóstico.

b) Aumento entre 50 e 299 mcg/L e sem efeitos colaterais durante o teste: 5 mg/kg uma vez por semana por 2 meses. Nestes casos a DFO deve ser administrada na última hora da hemodiálise. Após os 2 meses de tratamento deve ser suspensa a DFO por um mês e repetido o teste.

c) Aumento menor do que 50 mcg/L e sem efeitos colaterais: DFO não é administrada por um mês e então repetido o teste. Se neste teste o aumento também for menor que 50 mcg/L, a DFO é suspensa por 4 meses e feito novamente o teste após. Se neste último teste o aumento novamente for menor que 50 mcg/L a DFO é suspensa em definitivo.

Em cada final de tratamento e novo teste, o paciente deve receber o tratamento conforme o aumento observado no último teste.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTER-RUPÇÃO)

Os pacientes em uso de alfacalcidol ou calcitriol devem ter o tratamento interrompido quando apresentarem níveis séricos de PTH abaixo de duas vezes o limite superior do normal ou efeitos adversos (hipercalcemia ou hiperfosfatemia) conforme exposto no item monitorização.

Os pacientes em uso de DFO para tratamento de intoxicação por alumínio devem ter tratamento suspenso quando apresentarem três testes consecutivos com aumento do alumínio sérico menor que 50 mcg/L, conforme exposto no item esquema de administração.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios esperados com o alfacalcidol e calcitriol são:

- normalização dos parâmetros bioquímicos do metabolismo ósseo;
- melhora dos sintomas de osteodistrofia renal;
- melhora das lesões ósseas.

Estes medicamentos também parecem melhorar a sobrevida e incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes com IRC, porém este benefício não foi demonstrado em ECR com boa qualidade metodológica.

Os benefícios esperados com a desferroxamina são:

- regressão dos sinais e sintomas de intoxicação por -alumínio;
- melhora da histologia óssea, quando esta for avaliada.

9. MONITORIZAÇÃO

Inexistem estudos que embasem a periodicidade dos exames laboratoriais para monitorização do tratamento. A recomendação atual é de fazer a monitorização baseada nas alterações iniciais (do diagnóstico), grau de IRC e tratamento em uso(1). Portanto, recomenda-se dosar cálcio e fósforo séricos a cada 6-12 meses em pacientes com IRC estágio 3 e PTH sérico dependendo do seu nível inicial e da rapidez da progressão da IRC. Nos pacientes com IRC estágio 4 recomendam-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada 3-6 meses e PTH a cada 6-12 meses. Nos pacientes em estágio 5 (incluindo TRS), a recomendação é dosar no soro cálcio e fósforo a cada 1-3 meses e PTH a cada 3-6 meses. Em pacientes que estejam em tratamento para osteodistrofia renal e que tenham anormalidades identificadas nos exames iniciais ou de monitorização, é aconselhável aumentar a frequência destes exames para a identificação de padrões e tratamento de possíveis efeitos adversos.

Nos pacientes em TRS o nível de PTH desejado é 2 a 9 vezes o limite superior do método utilizado. Em pacientes que estão em uso de análogos de vitamina D e que desenvolvam hipercalcemia ou hiperfosfatemia, este deve ter sua dose reduzida ou ser suspenso. A mesma conduta deve ser tomada se o PTH diminuir abaixo de duas vezes o limite superior do método.

Nos pacientes com IRC em estágio 3 a 5, no ECR que comparou alfacalcidol com placebo(25) ocorreu hipercalcemia em 14% dos pacientes do grupo do alfacalcidol comparado com 3% do grupo placebo. No estudo que comparou calcitriol com placebo(24), oito pacientes do grupo tratamento desenvolveram hipercalcemia, enquanto nenhum paciente do grupo placebo desenvolveu esta complicação.

Nos pacientes em TRS, no ECR que comparou calcitriol com placebo 16% dos pacientes em uso do medicamento ativo desenvolveram hipercalcemia enquanto que esta complicação aconteceu em 5% dos pacientes em uso de placebo(27).

A DFO está associada a aumento da incidência de mucormicose. Além disso, é descrita neurotoxicidade visual e auditiva, distúrbios gastrintestinais, hipotensão e anafilaxia. Por estas razões, os pacientes que forem submetidos a este tratamento devem ter avaliações oftalmológicas e otorrinolaringológicas antes do início do tratamento e anualmente.

Os pacientes com diagnóstico de doença do metabolismo ósseo associada a IRC devem ser tratados enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente. Fatores que podem ocasionar a resolução destas alterações e possível interrupção do tratamento são o transplante renal e correção de distúrbios metabólicos (hiperfosfatemia, intoxicação por alumínio). Por estas razões, o tratamento deve ser reavaliado semestralmente, quando o paciente estiver em tratamento cronicamente, ou mais freqüentemente, se apresentar alguma alteração no quadro clínico ou laboratorial.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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.

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 relacionados 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. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug (113) : S 1 - 130 .
2. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008 Jun;35(2):329-44, vii.
3. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351-7.
4. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, Jaar BG, Fink NE, Parekh RS, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May;23(5):1650-8.
5. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):519-30.

6. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr*. 2007 Jan;17(1):38-44.
7. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2006 Aug;36 Suppl 2:51-62.
8. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2000 Jul;58(1):396-9.
9. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2000 Nov;58(5):2200-5.
10. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct;44(4):672-9.
11. Nefrologia SBd. Censo 2008. 2008 [cited 2009 30 de outubro de 2009]; Available from: <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>
12. Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR, Caorsi H, Moyses RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl*. 2003 Jun(85):S54-6.
13. Norman ME, Mazur AT, Borden St, Gruskin A, Anast C, Baron R, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr*. 1980 Aug;97(2):226-32.
14. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):31-8.
15. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S56-68.
16. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2004 May-Jun;24(3):209-16.
17. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol*. 2005 Apr;63(4):284-9.
18. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Mar;7(3):506-12.
19. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
20. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, Lemoniatou E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 Oct;10(10):1874-84.
21. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simoes J, De Broe ME. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan;11(1):125-32.

22. Maffessoni R, Sander GB, Picon PD, Amaral KM, Krug BC, Manfro RC. Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica. In: Picon PD, Beltrame A, editors. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas; 2002. p. 455-60.
23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1649-54.
24. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Nov;67(5):929-36.
25. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *Bmj*. 1995 Feb 11 ; 310 (6976) : 358 - 63 .
26. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(6):771-7.
27. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1986 Oct;26(4):185-91.
28. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 18;147(12):840-53.
29. Tonelli M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: nothing new under the sun. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 18;147(12):880-1.
30. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int*. 1994 Jun;45(6):1710-21.
31. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis*. 1997 May;29(5):759-62.
32. Sampaio E, Moyses RM. Paratireoidectomia na DRC. *J Bras Nefrol*. 2008;30(Suppl 2):27-9.
33. Clair F, Leenhardt L, Bourdeau A, Zingraff J, Robert D, Dubost C, et al. Effect of calcitriol in the control of plasma calcium after parathyroidectomy. A placebo-controlled, double-blind study in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 1987;46(1):18-22.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Alfacalcidol, Calcitriol e Desferroxamina.

Eu, _____ (no-me do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos alfacalcidol, calcitriol e desferroxamina, indicado para o tratamento da osteodistrofia renal.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (no-me do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que pas-so a receber pode trazer as seguintes melhorias:

-alfacalcidol e calcitriol: melhor controle da doença com melhora dos problemas ósseos e melhora dos sintomas.

-desferroxamina: controle do excesso de alumínio e melhora dos sintomas.

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, devo avisar imediatamente ao meu médico;

- a segurança para o uso dos medicamentos alfacalcidol e calcitriol durante a amamentação 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 dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza. Alguns efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição do desejo sexual, irritabilidade, coceiras, 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 fôforo no sangue, aumento do colesterol, aumento das enzimas do fígado ALT e AST, perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose que é o sintoma mais raro.

-os efeitos colaterais já relatados para desferroxamina são reações no local de aplicação da injeção (dor, inchaço, coceira, vermelhidão) urina escura, vermelhidão da pele, coceira, reações alérgicas, visão borrada, catarata, zumbidos, tontura, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, câibra nas pernas, aumento dos batimentos do coração, febre, retardo no crescimento (em pacientes que começam tratamento antes dos 3 anos de vida), distúrbio renal, suscetibilidade a infecções.

- medicamentos são contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco,

- 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.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

alfacalcidol
calcitriol
desferroxamina

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 (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.