

## **PORTARIA Nº 209, DE 23 DE ABRIL DE 2010**

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre o raquitismo e a osteomalácia 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 4, de 15 de janeiro de 2010;

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 - DAE/SAS, resolve:

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

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral do raquitismo e osteomalácia, 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 raquitismo e osteomalácia, 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**

## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

#### RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA

##### 1. METODOLOGIA DE BUSCA NA LITERATURA

Foram realizadas buscas na base de dados Pubmed/Medline com os seguintes termos: "Osteomalacia"[Mesh], "Rickets"[Mesh], "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant"[Mesh], "Diagnosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh]. A busca para artigos de tratamento de osteomalácia foi restrita para artigos em humanos e publicados desde janeiro de 2000 até novembro de 2009. Esta busca encontrou 73 artigos que foram revisados e incluídos os artigos de interesse. A busca para artigos de tratamento de raquitismo usou as mesmas restrições e foi restrita para artigos da língua inglesa, localizando 283 artigos. Foi realizada busca na base de dados Embase. Foram incluídos na revisão artigos não indexados e consultados livros-texto de nefrologia e endocrinologia. Também foi consultado o UpToDate 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

##### 2. INTRODUÇÃO

O raquitismo e a osteomalácia são doenças caracterizadas pelo defeito de mineralização do osso. Elas usualmente coexistem na criança, até o fechamento das cartilagens de crescimento. A osteomalácia ocorre por defeito na mineralização da matriz óssea, se apresenta na vida adulta e é uma das causas de baixa densidade mineral óssea, enquanto que o raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas(1).

O defeito na mineralização óssea que caracteriza a patogênese destas duas doenças pode ocorrer por várias razões: alteração na produção do osteóide, falta dos substratos (cálcio e/ou fósforo), carência nutricional, deficiência ou incapacidade de absorver, metabolizar ou utilizar a vitamina D, tubulopatia perdedora de fósforo, deficiência da enzima fosfatase alcalina (hipofosfatasia), alteração no pH do osso (nas acidoses metabólicas) ou presença de substâncias inibidoras da mineralização (como bisfosfonados, alumínio, e flúor)(2).

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas, tanto de raquitismo como de osteomalácia. Esta vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a UVB e é transformada em 25-hidroxivitamina D no fígado, que é a forma mais abundante da vitamina e é medida como marcador de suficiência da mesma. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina, a 1-25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>. Nos casos de raquitismo, uma das principais causas é a hipofosfatemia que pode ocorrer por perda tubular de fosfato, secundária a excesso de hormônio da paratireóide (PTH) ou não. Esta alteração pode ocorrer como parte da síndrome de Fanconi, na qual há defeito tubular proximal, tendo o mieloma múltiplo como causa mais comum em adultos<sup>3</sup>. Outra causa são as tubulopatias perdedoras de fósforo primárias, que podem ser herdadas ou adquiridas(4).

O raquitismo pode ser dividido em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Essa divisão é importante, porque esses dois subtipos apresentam etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais diferentes. No entanto, em ambos os casos há hipofosfatemia<sup>5</sup>. As causas mais comuns de raquitismo hipocalcêmico são a deficiência de vitamina D ou resistência a sua ação, enquanto que o raquitismo hipofosfatêmico é mais comumente causado por perda renal de fosfato. As causas de raquitismo também podem ser divididas em carenciais (que compreendem a exposição solar inadequada ou a ingestão inadequada de vitamina D, cálcio ou fósforo), dependentes de vitamina D (tipo I sendo secundária a um defeito genético que diminui a hidroxilação renal da vitamina D e tipo II secundária a um defeito genético no receptor de vitamina D) e resistentes a vitamina D (que ocorrem por perda renal de fosfato)(1).

Outras causas mais raras de raquitismo são secundárias a tumores e doenças que cursam com má-absorção intestinal. O uso de alguns medicamentos também pode causar raquitismo, como diuréticos de alça, corticóides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio<sup>6</sup>. Nos casos

hereditários, diversas doenças já foram descritas como causadoras do raquitismo hipofosfatêmico, podendo cursar com um aumento da atividade do fator de crescimento do fibroblasto 23 (raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo) ou com defeitos nos canais de reabsorção de fósforo dependente de sódio (raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria hereditário). Destas a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X(4,7).

Em relação à osteomalácia, a sua causa mais comum é a deficiência de vitamina D, que pode ser secundária a uma alteração em qualquer um dos passos do seu metabolismo ou ação. No nosso meio ocorre mais freqüentemente por deficiência dietética e de exposição solar, porém também pode ser causada por má absorção intestinal<sup>8</sup>, insuficiência renal crônica ou resistência a sua ação. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, tanto em adultos jovens quanto em idosos, variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude, sendo mais adequadas perto da linha do Equador. Estas concentrações também variam conforme a estação do ano<sup>9</sup>.

Estudos brasileiros mostraram que a prevalência de hipovitaminose D também varia conforme a população estudada, havendo estudos que não encontraram deficiência de vitamina D no nordeste e em São Paulo(10,11) e estudos que mostraram uma prevalência de 78% em pacientes internados em equipes de medicina interna e de 85% em pacientes idosos moradores de lares no Rio Grande do Sul(12,13). Um estudo de uma coorte de adultos em São Paulo mostrou pico de vitamina D no outono e nadir na primavera, refletindo a insolação UV do mês anterior(14). Também em São Paulo, a prevalência de hipovitaminose D foi alta em idosos, ambulatoriais ou internados(11). Mais recentemente, um estudo realizado em Belo Horizonte mostrou prevalência de 42,4% de hipovitaminose D em pacientes ambulatoriais(15).

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

- E55.0 Raquitismo ativo
- E55.9 Deficiência não especificada de vitamina D
- E64.3 Seqüelas do raquitismo
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo
- M83.0 Osteomalácia puerperal
- M83.1 Osteomalácia senil
- M83.2 Osteomalácia do adulto devido à má-absorção
- M83.3 Osteomalácia do adulto devido à desnutrição
- M83.8 Outra Osteomalácia do adulto

### 4. DIAGNÓSTICO

#### 4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O raquitismo pode apresentar-se como baixa estatura e/ou diminuição da velocidade de crescimento. Além disso, tem como característica a presença de deformidades esqueléticas que mais comumente atingem as partes do esqueleto com o crescimento mais rápido: antebraço distal, joelhos e junções costo-condrais. Os sinais típicos de raquitismo em geral são encontrados em quadros mais avançados e incluem atraso no fechamento das fontanelas, craniotabes, rosário raquítico, isto é, aumento das articulações costo-condrais, sulcos de Harrison, que são causados pela tração dos músculos diafragmáticos nas costelas, aumento do punho e curvatura distal no rádio e ulna, curvatura

progressiva do fêmur e da tíbia<sup>6</sup>. Estas alterações dependem da idade da criança, sendo mais comuns as alterações em membros inferiores em crianças que já iniciaram a deambular.

Outras alterações encontradas no raquitismo são mais específicas de algumas das suas causas. Nos pacientes com raquitismo hipocalcêmico pode ser encontrada hipoplasia do esmalte dentário, convulsões neonatais, diminuição do tônus muscular e aumento de infecções. No raquitismo hipofosfatêmico ocorrem mais comumente abscessos dentários<sup>6</sup>. Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, freqüentemente, se observa alopecia (16).

A osteomalácia pode ser assintomática. Quando sintomática, apresenta-se com sintomas inespecíficos como dor óssea difusa e fraqueza muscular. A dor óssea é geralmente mais pronunciada na coluna lombar, pelve e extremidades inferiores, onde podem ocorrer fraturas com trauma mínimo. Um sinal clínico importante é dor a palpação destes locais. A fraqueza muscular caracteristicamente é proximal e associada com hipotonia, atrofia e desconforto à movimentação. Deformidades esqueléticas são raras em adultos, porém podem ocorrer em pacientes com osteomalácia de longa duração.

#### 4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A avaliação dos pacientes com raquitismo deve incluir a dosagem da fosfatase alcalina sérica. Usualmente este exame apresenta-se com valores muito acima da referência para idade e, além disso, é um exame útil para o acompanhamento da atividade da doença. Outros exames dependem da causa do raquitismo. Os pacientes com raquitismo geralmente apresentam hipofosfatemia, porém o nível sérico de cálcio é normal, nos pacientes com raquitismo hipofosfatêmico. Já nos pacientes com raquitismo hipocalcêmico, o cálcio sérico é baixo ou próximo ao limite inferior do normal. Os níveis séricos do PTH tende a estar elevado no raquitismo hipocalcêmico e normal no raquitismo hipofosfatêmico. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D estarão baixos, se a causa do raquitismo for deficiência de vitamina D (o valor de referência varia conforme a técnica utilizada para a medida, mas valores >75 nmol/L ou 30 ng/mL são considerados como necessários para maximizar os efeitos benéficos da vitamina D na saúde) (1).

Outros exames importantes para avaliar a causa de raquitismo são a dosagem de creatinina, CO<sub>2</sub> e enzimas hepáticas para exclusão de doença renal ou hepática como causas do raquitismo<sup>(6)</sup>. Os casos de raquitismo dependente de vitamina D, idealmente devem ser encaminhados para serviços especializados. Do mesmo modo, as alterações laboratoriais da osteomalácia são dependentes da sua causa (Tabela 1). No diagnóstico, em geral, algum dos seguintes exames laboratoriais encontra-se alterado: cálcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina, no soro, excreção urinária de fósforo e cálcio<sup>(1)</sup>.

Para o diagnóstico das formas de raquitismo ou osteomalácia secundárias a perda renal de fósforo, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) que é feita através da seguinte fórmula:  $TRP: (1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100 = (1 - \text{Pu} \times \text{Creatp} / \text{Pp} \times \text{Creatu}) \times 100$  Onde: Pu é concentração de fósforo urinária, Creatp é concentração de creatinina plasmática, Pp é a concentração de fósforo plasmática e Creatu é a concentração de creatinina urinária.

A fosfatúria é considerada aumentada, isto é, hiperfosfatúria, quando a TRP está acima de 85% em pacientes com hipofosfatemia<sup>(17)</sup>. A hipofosfatemia renal é diagnosticada quando o nível sérico do PTH é normal, em paciente hipofosfatêmico com hiperfosfatúria.

Em um estudo retrospectivo com 17 pacientes com osteomalácia comprovada em biópsia óssea, as anormalidades laboratoriais encontradas foram as seguintes: fosfatase alcalina elevada em 94%, hipocalcemia ou hipofosfatemia em 47% (os dois abaixo do valor de referência em 12%), hipocalciúria em 18%, baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em 29% e PTH elevado em 41%. Todos os pacientes apresentavam pelo menos duas das seguintes alterações: hipocalcemia, hipofosfatemia, elevação da fosfatase alcalina ou alteração radiológica sugestiva de osteomalácia<sup>(18)</sup>.

Portanto, a avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de osteomalácia deve iniciar com a solicitação dos exames supracitados. Para determinação de sua causa os padrões descritos na Tabela

1 devem ser conhecidos. Se houver suspeita de deficiência de vitamina D, pode-se tentar um teste terapêutico com vitamina D (vide item tratamento).

Tabela 1: Alterações laboratoriais nas diferentes causas de osteomalácia

Causa	Cálcio sérico	Fósforo sérico	PTH	25-OHvitamina D	Fosfatase Alcalina	Excreção de fósforo	Excreção de cálcio
Deficiência de vitamina D	N ou B	B	E	B	E	B	B
Perda de fósforo	N	B	N	N	E/B	E	N/E
Acidose metabólica	N	B	E	N	N	E	E
Hipofosfatasia	N	N	N	N	B	N	N

N=normal B=baixo E=elevado

#### 4.3. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

As alterações radiológicas decorrentes do raquitismo são melhores visualizadas nas placas de crescimento dos ossos com crescimento rápido, isto é, ulna distal e metáfises dos joelhos. Os sinais iniciais são o alargamento das epífises ósseas e a perda da definição da zona entre a epífise e a metáfise. Com a progressão da doença podem aparecer outros sinais como escavações, cistos e desorganização da placa de crescimento. Outras alterações são diminuição do padrão trabecular, osteopenia e corticais finas. Em quadros graves podem ser encontradas fraturas patológicas e pseudo-fraturas de Looser que são linhas radioluscentes, de 2-5 mm de largura, com bordas escleróticas, bilaterais e perpendiculares à margem cortical do osso.

A osteomalácia pode apresentar-se com baixa densidade mineral óssea. Um achado comum, porém não muito específico, é o adelgaçamento da cortical do osso. Achados radiológicos mais específicos são as alterações em corpos vertebrais e as pseudofraturas de Looser, que são o achado radiológico mais característico da osteomalácia e são mais freqüentemente encontradas no colo femoral, mas também podem ser encontradas em outros ossos. Esta alteração foi encontrada em 18% dos pacientes em um estudo com 17 pacientes diagnosticados através de biópsia óssea(18). Os corpos vertebrais apresentam-se com perda da trabeculação óssea com conseqüente aparência de uma radiografia de baixa qualidade. Com o avanço da doença, as vértebras parecem grandes e biconvexas.

#### 4.4. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

O exame padrão ouro para o diagnóstico é análise histológica do osso, com marcação por tetraciclina. Estes antibióticos são depositados como uma banda no local de mineralização e, como são fluorescentes, podem ser vistos no microscópio. A distância entre duas bandas de tetraciclina pode então ser medida e estimar a taxa crescimento do osso. O valor normal é de 1microm/dia. Para o diagnóstico de osteomalácia devem estar presentes a diminuição da distância entre as bandas de tetraciclina e o aumento importante do osteóide (matriz não mineralizada).

### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalácia secundários a deficiência de vitamina D e cálcio de etiologia carencial devem ser tratados com vitamina D e cálcio.

Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalcúrico devem receber somente fósforo.

Apenas os pacientes que apresentarem as duas condições abaixo poderão receber calcitriol:

- Diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de raquitismo/osteomalácia com ou sem exame histopatológico;

- Raquitismo/osteomalácia que não responde à reposição com vitamina D e cálcio, devido a:

- Dependência de vitamina D tipo I (déficit de síntese de 1,25-dihidroxitamina D);

- Dependência de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-dihidroxitamina D);

- Hipofosfatemia não hipercalcêmica;

- Deficiência de fosfatase ácida;

- Resistência à vitamina D; ou

- Secundário a doença hepática.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalcêmico não devem ser tratados com calcitriol.

## 7. TRATAMENTO

O tratamento do raquitismo por deficiência de vitamina D deve ser feito com a suplementação desta vitamina. Além disso, doses adequadas de cálcio e exposição solar devem ser orientadas. Existem recomendações de suplementação de vitamina D a ser iniciada com dois meses de vida em crianças até a adolescência (400UI por dia) para prevenção desta deficiência vitamínica(19).

O tratamento do raquitismo já foi investigado em ensaios clínicos randomizados (ECR). Um ECR aberto, com 42 crianças da Turquia comparou cálcio, vitamina D ou a combinação dos dois medicamentos para o tratamento do raquitismo secundário a deficiência de vitamina D. Neste estudo a combinação de tratamentos alcançou desfechos bioquímicos, isto é, níveis séricos de cálcio e fosfatase alcalina melhores que os dois tratamentos separados. Apesar da conclusão dos autores ser de que o tratamento combinado é melhor que os dois tratamentos separados, os grupos randomizados para somente cálcio ou somente vitamina D apresentaram uma melhora nos níveis de fosfatase alcalina e nas alterações radiológicas, quando comparados com o início do estudo e esta diferença foi similar quando todos os grupos foram comparados(20).

Outro ECR, duplo cego, em crianças na Nigéria, que incluiu 123 crianças com raquitismo também comparou o tratamento com vitamina D, cálcio ou a combinação de ambos. Neste estudo as crianças que receberam cálcio e tratamento combinado apresentaram melhores desfechos, isto é, elevação do nível sérico de cálcio e queda no nível sérico de fosfatase alcalina, quando comparados com o grupo que recebeu apenas vitamina D, demonstrando que a ingestão de cálcio é parte importante do tratamento(21).

A maioria dos estudos existentes sobre o calcitriol no raquitismo dependente de vitamina D tipo I e tipo II são séries de casos(22, 23). Nos pacientes com raquitismo dependente da vitamina D tipo II, a resposta ao tratamento é menos previsível, uma vez que depende do grau de defeito no receptor. Da mesma forma, o tratamento dos raquitismos hipofosfatêmicos é fundamentado, igualmente, em série de casos e entendimento fisiopatológico(24). Estes pacientes devem ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol, a não ser nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcemia (>4mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditário nos quais se recomenda não usar calcitriol, pois estes pacientes apresentam um nível elevado de 1,25-dihidroxitamina D7. Nos casos de raquitismo associado a neoplasias o tratamento é o da doença básica.

No caso da osteomalácia, o primeiro objetivo do tratamento é a correção da sua causa básica, quando possível. Além disso, devem ser corrigidos os distúrbios decorrentes (hipocalcemia,

hipofosfatemia). O tratamento, tanto da causa, quanto das alterações do metabolismo ósseo decorrente irá variar conforme o mecanismo de desenvolvimento da osteomalácia.

Como no raquitismo, na deficiência de vitamina D a suplementação deve ser feita com vitamina D e não com calcitriol. Diversos estudos têm proposto esquemas diferentes de doses e o aspecto mais importante parece ser a dose cumulativa e não a sua frequência. Um ECR que comparou três posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500UI por dia, 10.500UI por semana e 45.000UI por mês) demonstrou que os três grupos de tratamento apresentaram aumento dos níveis séricos de 25OH-vitamina D semelhantes(25). Outros esquemas propostos são o uso de dose de ataque de vitamina D (50.000UI por semana por 6 a 8 semanas), seguida então de dose de manutenção de 800 a 1.000UI por dia e até o uso de 100.000UI a cada três meses(2).

Diversos estudos têm demonstrado que este tratamento corrige as alterações do metabolismo ósseo, melhora os sintomas e a força muscular(2). Além disso, estudos recentes têm demonstrado redução do número de quedas, que são um fator de risco importante para fraturas. Existem evidências que a suplementação de vitamina D pode ter também outros benefícios, como melhora em eventos cardiovasculares e até diminuição de mortalidade(26). Estes pacientes, como os pacientes com raquitismo, também devem ter aporte adequado de cálcio.

## 7.1 FÁRMACOS

Os fármacos utilizados para tratamento do raquitismo e da osteomalácia são a vitamina D, o calcitriol, as preparações com cálcio e as preparações com fósforo.

- Vitamina D: Inexistem, no Brasil, preparações de vitamina D isoladas, somente em combinação com cálcio ou vitamina A. O uso deste medicamento deve ser feito conforme a dose indicada no item esquemas de administração, com o cuidado de evitar doses excessivas de cálcio e vitamina A.

- Calcitriol: cápsula de 0,25mcg.

- Preparações de cálcio: existem diversas preparações de cálcio disponíveis no Brasil com diferentes sais de cálcio, via de administração (VO e EV) e dose de cálcio elemento. O tratamento deve ser feito com as dosagens sugeridas no item esquemas de administração, que é sempre em relação ao cálcio elemento.

- Preparações de fósforo: Inexistem preparações comerciais de fósforo, no Brasil, sendo que a administração deste elemento é feita com o uso de soluções fosfatadas, cuja fórmula encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Solução Fosfatada (15mg de fósforo elementar por ml de solução)

Componente	Quantidade
Fosfato de sódio monobásico	11 , 5 5 g
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	55,6g
Xarope simples	300ml
Solução conservante	10ml
Essência de groselha	1ml
Água destilada	1.000ml

Fonte: Referência 24.

## 7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Vitamina D: para crianças com raquitismo por deficiência de vitamina D a recomendação atual de tratamento é feita conforme a idade da criança: crianças menores de um mês devem receber 1.000UI por dia, crianças de 1 a 12 meses devem receber 1.000 a 5.000UI por dia e crianças com mais de um ano devem receber 5.000UI por dia. Estes pacientes também devem receber dose adequada de cálcio (30 a 75mg/kg/dia em cálcio elemento)(27). Para adultos com deficiência de vitamina D vários esquemas posológicos já foram propostos. Podem ser administradas doses semanais de 50.000UI por 6 a 12 meses seguidas de dose de reposição de 800UI por dia. Um esquema alternativo a este é o uso de doses diárias maiores (2.000UI por dia). Em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias.

- Preparações de cálcio: para crianças com raquitismo secundário a deficiência de cálcio, a dose recomendada é de 1.000mg de cálcio elemento por dia(21).

- Preparações de fósforo: a dose de fósforo recomendada para o tratamento de formas de raquitismo com perda urinária de fósforo é de 30 a 60mg/kg/dia. Deve-se iniciar com doses mais baixas e promover um aumento gradativo da dose. O fósforo deve ser administrado de 4 a 6 vezes por dia para estes pacientes, longe da ingestão de leite(4).

- Calcitriol: a dose inicial de calcitriol para o raquitismo dependente de vitamina D do tipo I é de 1mcg/kg dia para crianças com peso menor que 10kg e 2mcg/kg para criança acima deste peso. Esta dose é mantida até resolução das lesões ósseas e então é prescrita dose de manutenção que varia de 0,25mcg a 1mcg por dia. Os pacientes com raquitismo dependente de vitamina D do tipo II devem ser tratados inicialmente com 2mcg de calcitriol e 1.000mg de cálcio elemento por dia. As doses devem ser individualizadas nestes pacientes conforme a resposta clínica e laboratorial. Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário a perda tubular de fósforo, a dose recomendada de calcitriol é de 30 a 70ng/kg/dia, em uma ou duas doses(24). Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico com hipercaleiúria hereditário não devem receber calcitriol, pois apresentam níveis elevados de 1,25-dihidroxitamina D(7).

### 7.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

Nos pacientes com raquitismo e osteomalácia secundários a deficiência de vitamina D o tratamento com vitamina D deve ser mantido até a normalização das alterações bioquímicas, radiológicas e resolução dos sintomas. Após este período, o paciente deve ser colocado em dose de manutenção, não sendo mais necessárias doses para reposição de deficiência.

Nos pacientes que apresentam indicação para o uso de calcitriol, o tratamento deve ser mantido até o término do crescimento nas crianças. Na fase adulta, estes pacientes devem ser tratados se apresentarem sintomas de dor óssea ou fraturas que não consolidam.

### 7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

No caso da osteomalácia secundária a deficiência de vitamina D, espera-se resolução dos sintomas e das alterações no metabolismo ósseo, além de melhora da densidade mineral óssea. O aumento da excreção urinária de cálcio é um indicador importante da melhora dos níveis de vitamina D destes pacientes.

O tratamento das formas hipofosfatêmicas de raquitismo provoca redução dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina, que podem atingir a faixa de normalidade ou situarem-se discretamente acima dos valores normais. Por outro lado, o tratamento não resulta em normalização dos níveis plasmáticos de fósforo ou da reabsorção tubular de fosfato. Apesar de melhorar, o tratamento não restaura totalmente o ritmo de crescimento. As deformidades ósseas secundárias podem ser prevenidas e algumas vezes corrigidas com este tratamento(24).

## 8. MONITORIZAÇÃO

Em crianças que estão sendo tratadas com vitamina D deve-se monitorar a dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e níveis urinários de cálcio quatro semanas após o início do

tratamento. Após esta primeira avaliação, estes exames devem ser repetidos em três meses juntamente com radiografias dos sítios atingidos para avaliação de resolução das lesões.

As crianças tratadas com calcitriol devem ser monitoradas mensalmente no início do tratamento com dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e níveis urinários de cálcio. Radiografias das áreas atingidas devem ser feitas no primeiro mês e três meses após o início do tratamento. Estas avaliações devem ser feitas em menos tempo naqueles pacientes em uso de doses elevadas de calcitriol. Na fase de manutenção do tratamento, as avaliações devem ser realizadas trimestralmente. A dose deve ser ajustada para alcance da resposta terapêutica.

Os principais efeitos adversos do tratamento com vitamina D ou seus análogos são a hipercalcemia e a hipercalciúria. O calcitriol apresenta taxas mais elevadas destas complicações, por isso o monitoramento deve ser mais rigoroso.

A reposição de fósforo pode apresentar efeitos colaterais transitórios como dor abdominal e diarreia. Além disso, a palatabilidade das formas disponíveis de fósforo para reposição dificulta o seu uso. O tratamento destes tipos de raquitismo deve ser interrompido uma semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir a hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório. Outras complicações relacionadas a estas doenças e ao seu tratamento incluem o hiperparatireoidismo secundário e terciário e a nefrocalcinose. Estas estão relacionadas ao uso de dose excessiva de fósforo com hipocalcemia secundária que estimula a secreção de PTH. Por estas razões os pacientes devem ser avaliados trimestralmente através de exame clínico e dosagens séricas de cálcio, fósforo, creatinina e fosfatase alcalina. Dosagens urinárias de cálcio, fósforo e creatinina também são importantes nestas avaliações. A dosagem de PTH e a ultrasonografia renal devem ser realizados anualmente(24).

## 9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalácia devem ser tratados enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente. Estes pacientes devem ter seu tratamento reavaliado anualmente.

## 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 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.Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic Bone Disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2008.

2.Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

3.Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Oct;43(4):479-90.

4. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Aug;50(4):802-13.
5. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):392-401.
6. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician.* 2006 Aug 15;74(4):619-26.
7. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008 Jun;9(2):171-80.
8. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of post-gastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 1992 Nov-Dec;7(6):639-45.
9. Premaor MO, Furlanetto TW. [Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):25-37.
10. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr.* 1984 Apr;39(4):625-30.
11. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. [Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Apr;51(3):437-42.
12. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.
13. Scalco R, Premaor MO, Froehlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine.* 2008 Feb;33(1):95-100.
14. 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.
15. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. [Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Apr;52(3):482-8.
16. Macedo LC, Soardi FC, Ananias N, Belangero VM, Rigatto SZ, De-Mello MP, et al. Mutations in the vitamin D receptor gene in four patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Nov;52(8):1244-51.
17. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002 Sep;6(3):183-90.
18. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med.* 1993 Nov;95(5):519-23.
19. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-52.
20. Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr.* 2002 Dec;48(6):351-3.

21. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):563-8.

22. Hochberg Z. Vitamin-D-dependent rickets type 2. *Horm Res*. 2002;58(6):297-302.

23. Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol? *J Pediatr*. 1981 Jul;99(1):26-34.

24. Cabral de Menezes Filho H CP. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004. Disponível em [http://www.projetodiretrizes.org.br/4\\_volume/29-RaquitismoH.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/29-RaquitismoH.pdf).

25. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3430-5.

26. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7.

27. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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 calcitriol, indicado para o tratamento do raquitismo e osteomalácia.

Os termos médicos 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:

- melhor controle da doença com melhora dos problemas ósseos 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 do medicamento durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto ser excretado pelo leite materno;

- os efeitos colaterais já relatados 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 fósforo 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;

- medicamento 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.

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.