

Raquitismo e Osteomalacia

Portaria SAS/MS nº 209, de 23 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Das buscas na base de dados Medline/Pubmed com os termos “*Osteomalacia*”[Mesh], “*Rickets*”[Mesh], “*Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant*”[Mesh], “*Diagnosis*”[Mesh] e “*Therapeutics*”[Mesh], restringindo-se para artigos de tratamento de osteomalacia em humanos publicados desde janeiro de 2000 até novembro de 2009, foram encontrados 73 artigos, tendo sido incluídos os de interesse para este protocolo. A busca para artigos de tratamento de raquitismo usou as mesmas restrições (para artigos em língua inglesa), localizando 283 artigos. Foi também realizada busca na base de dados Embase. Foram ainda 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

Raquitismo e osteomalacia são doenças caracterizadas por defeito de mineralização do osso. Usualmente elas coexistem na criança até o fechamento das cartilagens de crescimento. Osteomalacia ocorre por defeito de mineralização da matriz óssea, se apresenta na vida adulta e é uma das causas de baixa densidade mineral óssea; raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas¹.

O defeito de mineralização óssea que caracteriza a patogênese das duas doenças pode ocorrer por várias razões: alteração na produção do osteoide, 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 osteomalacia. Esta vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a raios 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-di-hidroxivitamina D². Uma das principais causas de raquitismo é a hipofosfatemia que pode ocorrer por perda tubular de fosfato secundária a excesso de hormônio da paratireoide (PTH) ou não. Esta alteração pode fazer parte da síndrome de Fanconi, na qual há defeito tubular proximal, tendo o mieloma múltiplo como causa mais comum em adultos³. Outra causa são as tubulopatias perdedoras de fósforo primárias, que podem ser herdadas ou adquiridas⁴.

O raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Estes dois subtipos apresentam etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais distintas. No entanto, em ambos há hipofosfatemia⁵. As causas mais comuns de raquitismo hipocalcêmico são deficiência de vitamina D ou resistência à sua ação. 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 à vitamina D (decorrentes de perda renal de fosfato)¹.

Consultores: Rafael Selbach Scheffel, Tania Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

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 provocar raquitismo, como diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio⁶. Nos casos hereditários, diversas doenças já foram descritas como responsáveis pelo raquitismo hipofosfatêmico, podendo cursar com aumento da atividade do fator de crescimento do fibroblasto 23 (raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo 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 hipercalemiúria hereditária). Destas, a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X^{4,7}.

A osteomalacia pode ser secundária a alteração em qualquer das etapas do metabolismo ou da ação da vitamina D e tem como causa mais comum deficiência da vitamina. No nosso meio, ocorre mais frequentemente por deficiência dietética e de exposição solar, porém também pode resultar de má-absorção intestinal⁸, insuficiência renal crônica ou resistência à 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 adequados perto da linha do Equador. Estas concentrações também variam conforme a estação do ano⁹.

Estudos brasileiros mostraram que a prevalência de hipovitaminose D também varia conforme a população^{10,11}. Verificou-se prevalência de 78% em pacientes internados em serviço de medicina interna e de 85% em pacientes idosos moradores de lares no Rio Grande do Sul^{12,13}. Um estudo de coorte com adultos, em São Paulo, mostrou pico de vitamina D no outono e nadir na primavera, refletindo a insolação UV do mês anterior¹⁴. Também em São Paulo, a prevalência de hipovitaminose D foi alta em idosos, ambulatoriais ou internados¹¹. Mais recentemente, uma pesquisa realizada em Belo Horizonte indicou prevalência de 42,4% de hipovitaminose D em pacientes ambulatoriais¹⁵.

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 Sequelas do raquitismo
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo
- M83.0 Osteomalacia puerperal
- M83.1 Osteomalacia senil
- M83.2 Osteomalacia do adulto devido à má-absorção
- M83.3 Osteomalacia do adulto devido à desnutrição
- M83.8 Outra osteomalacia 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 crescimento mais rápido: antebraço distal, joelhos e junções costovertebrais. Em geral, os sinais típicos de raquitismo são encontrados em quadros mais avançados e incluem atraso no fechamento das fontanelas, craniotabes, rosário raquítico, isto é, aumento das articulações costovertebrais, sulcos de Harrison, que são causados pela tração dos músculos diafragmáticos nas costelas, aumento do punho e curvatura distal no rádio e na ulna e curvatura progressiva do fêmur e da tíbia⁶. Estas alterações dependem da idade, sendo mais comuns alterações nos membros inferiores em crianças que já iniciaram a deambulação.

Outras alterações encontradas no raquitismo são mais específicas de algumas de 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 dentários⁶. Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, frequentemente se observa alopecia¹⁶.

A osteomalacia 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, na pelve e nas extremidades inferiores, onde podem ocorrer fraturas com trauma mínimo. Um sinal clínico importante é dor à palpção 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 ser vistas em pacientes com osteomalacia de longa duração.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A avaliação dos pacientes com raquitismo deve incluir a dosagem da fosfatase alcalina sérica. Exame útil para o acompanhamento da atividade da doença, usualmente os valores encontram-se muito acima da referência para a idade. Outros exames dependem da causa do raquitismo. Pacientes com raquitismo geralmente apresentam hipofosfatemia, porém o nível sérico de cálcio é normal em pacientes com a forma hipofosfatêmica. Já em portadores de raquitismo hipocalcêmico, o cálcio sérico é baixo ou próximo ao limite inferior do normal. Os níveis séricos de PTH tendem a estar elevados 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 necessários para maximizar os efeitos benéficos da vitamina D na saúde)¹.

Outros exames importantes para avaliar a causa de raquitismo são as dosagens de creatinina, CO₂ e enzimas hepáticas para exclusão de doença renal ou hepática como causas do raquitismo⁶. Idealmente, os casos de raquitismo dependente de vitamina D devem ser encaminhados para serviços especializados. Do mesmo modo, as alterações laboratoriais de osteomalacia são dependentes de sua causa (Tabela 1). No diagnóstico, em geral algum dos seguintes exames laboratoriais encontra-se alterado: dosagem sérica de cálcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina e excreção urinária de fósforo e cálcio¹.

Para o diagnóstico das formas de raquitismo ou osteomalacia secundárias à perda renal de fósforo, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) através da fórmula:

$$\text{TRP} = (1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100 = (1 - \text{Pu} \times \text{Creatp} / \text{Pp} \times \text{Creatu}) \times 100$$

Pu: concentração de fósforo urinária

Creatp: concentração de creatinina plasmática

Pp: concentração de fósforo plasmática

Creatu: concentração de creatinina urinária

A fosfatúria é considerada aumentada (hiperfosfatúria) quando a TRP está acima de 85% em pacientes com hipofosfatemia¹⁷. 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 osteomalacia comprovada em biópsia óssea, as anormalidades laboratoriais encontradas foram as seguintes: fosfatase alcalina elevada em 94%, hipocalcemia ou hipofosfatemia em 47% (ambas 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 2 das seguintes alterações: hipocalcemia, hipofosfatemia, elevação da fosfatase alcalina ou alteração radiológica sugestiva de osteomalacia¹⁸.

Portanto, a avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de osteomalacia deve ser iniciada 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 (item Tratamento).

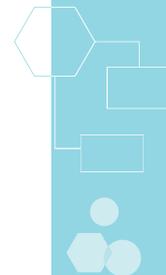


Tabela 1 - Alterações Laboratoriais nas Diferentes Causas de Osteomalacia

Causa	Cálcio sérico	Fósforo sérico	PTH	25-OH-vitamina 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 melhor visualizadas nas placas de crescimento dos ossos com crescimento rápido, isto é, na ulna distal e nas metáfises dos joelhos. Os sinais iniciais são alargamento das epífises ósseas e perda da definição da zona entre a epífise e a metáfise. Com a progressão da doença, sinais como escavações, cistos e desorganização da placa de crescimento podem se manifestar. Outras alterações são diminuição do padrão trabecular, osteopenia e corticais finas. Em quadros graves, podem ser encontradas fraturas patológicas e pseudofraturas de Looser, que são linhas radioluscentes de 2-5 mm de largura, com bordas escleróticas, bilaterais e perpendiculares à margem cortical do osso.

A osteomalacia 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 alterações em corpos vertebrais e pseudofraturas de Looser, achados radiológicos mais característicos da osteomalacia e mais frequentemente encontrados no colo femoral, mas também podem ser vistos em outros ossos. Esta alteração foi encontrada em 18% dos casos em um estudo com 17 pacientes diagnosticados através de biópsia óssea¹⁸. Os corpos vertebrais apresentam-se com perda da trabeculação óssea com a 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. Este antibiótico é depositado como uma banda no local de mineralização e, por ser fluorescente, pode ser visto ao microscópio. A distância entre duas bandas de tetraciclina pode então ser medida e estimada a taxa de crescimento do osso. O valor normal é de 1 μ /dia. Para o diagnóstico de osteomalacia devem estar presentes a diminuição da distância entre as bandas de tetraciclina e o aumento importante do osteoide (matriz não mineralizada).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalcêmico 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/osteomalacia que não responde à reposição com vitamina D e cálcio, devido a:
 - dependência de vitamina D tipo I (*deficit* de síntese da 1,25-di-hidroxitamina D);
 - dependência de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-di-hidroxitamina D);
 - hipofosfatemia não hipercalcêmica;
 - deficiência de fosfatase ácida;
 - resistência à vitamina D;
 - secundário a doença hepática.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento com calcitriol os pacientes que apresentarem raquitismo hipofosfatêmico hipercalcêmico.

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. Suplementação de vitamina D está recomendada para crianças a partir de 2 meses de vida até a adolescência (400 UI por dia) para prevenção da deficiência vitamínica¹⁹.

O tratamento do raquitismo já foi investigado em ensaios clínicos randomizados (ECR). Um ECR aberto, com 42 crianças, na Turquia, comparou cálcio, vitamina D ou a combinação dos dois medicamentos para o tratamento do raquitismo secundário à deficiência de vitamina D. A combinação de tratamentos alcançou desfechos bioquímicos, isto é, níveis séricos de cálcio e fosfatase alcalina melhores do que os dois tratamentos separados. Apesar de os autores concluírem que o tratamento combinado é melhor do que os dois tratamentos separados, os grupos randomizados para somente cálcio ou somente vitamina D apresentaram melhora nos níveis de fosfatase alcalina e nas alterações radiológicas quando comparados com o início do estudo. Esta diferença foi similar quando todos os grupos foram comparados²⁰.

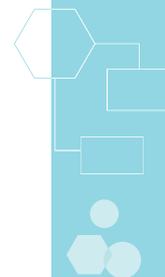
Outro ECR, duplo-cego, realizado na Nigéria, que incluiu 123 crianças com raquitismo, também comparou os tratamentos com vitamina D, cálcio ou a combinação de ambos. As crianças que receberam cálcio e tratamento combinado apresentaram melhores desfechos, isto é, elevação do nível sérico de cálcio e queda 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 tratamento²¹.

A maioria dos estudos sobre o uso de calcitriol no tratamento do raquitismo dependente de vitamina D tipo I e tipo II é de série de casos^{22,23}. Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, a resposta ao tratamento é menos previsível, por depender do grau de defeito no receptor. Da mesma forma, o tratamento dos raquitismos hipofosfatêmicos é fundamentado em série de casos e em entendimento fisiopatológico²⁴. Os pacientes devem ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol, a não ser nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcemia (> 4 mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditária nos quais se recomenda não usar calcitriol, pois estes pacientes apresentam nível elevado de 1,25-di-hidroxivitamina D⁷. Nos casos de raquitismo associado a neoplasias, o tratamento é o mesmo da doença básica.

Em pacientes com osteomalacia, o primeiro objetivo do tratamento é a correção da 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 osteomalacia.

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 sua frequência. Um ECR que comparou 3 posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500 UI por dia, 10.500 UI por semana e 45.000 UI por mês) demonstrou que os 3 grupos de tratamento apresentaram aumento semelhante dos níveis séricos de 25-OH-vitamina D²⁵. Outros esquemas propostos são o uso de dose de ataque de vitamina D (50.000 UI por semana por 6 a 8 semanas), seguida de dose de manutenção de 800 a 1.000 UI por dia, até o uso de 100.000 UI a cada 3 meses².

Diversos estudos têm demonstrado que este tratamento corrige as alterações do metabolismo ósseo e melhora os sintomas e a força muscular². Além disso, trabalho recente observou redução do número de quedas, que é um fator de risco importante para fraturas. Existem evidências de que a suplementação de vitamina D pode ter também outros benefícios, como melhora em eventos cardiovasculares e até redução de mortalidade²⁶. Estes pacientes, como os com raquitismo, também devem ter aporte adequado de cálcio.



7.1 FÁRMACOS

Os fármacos utilizados para tratamento de raquitismo e osteomalacia são vitamina D, calcitriol e preparações de cálcio e de fósforo.

- Vitamina D
Inexistem, no Brasil, preparações de vitamina D isoladas, dispondo-se somente de 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 ou vitamina A.
- Calcitriol: cápsula de 0,25 µg.
- Preparações de cálcio
Diversas preparações de cálcio estão disponíveis no Brasil com diferentes sais de cálcio, vias de administração (VO e IV) 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 (15 mg de fósforo elementar por ml de solução)²⁴

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

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. Crianças com menos de 1 mês devem receber 1.000 UI por dia, crianças de 1 a 12 meses devem receber 1.000 a 5.000 UI por dia e crianças com mais de 1 ano devem receber 5.000 UI por dia. A estes pacientes também deve ser administrada dose adequada de cálcio (30 a 75 mg/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 50.000 UI por 6 a 12 meses seguidas de dose de reposição de 800 UI por dia. Um esquema alternativo é o uso de doses diárias maiores (2.000 UI por dia). Em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias.

- Calcitriol

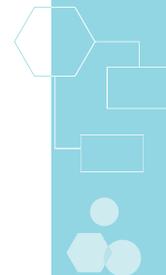
A dose inicial de calcitriol para raquitismo dependente de vitamina D tipo I é de 1 µg/dia para crianças < 10 kg e de 2µg/dia para crianças acima deste peso. Esta dose é mantida até a resolução das lesões ósseas e, após, é prescrita a dose de manutenção que varia de 0,25 µg g a 1 µg por dia. Pacientes com raquitismo dependente de vitamina D do tipo II devem ser tratados inicialmente com 2 µg de calcitriol e 1.000 mg de cálcio elemento por dia. As doses devem ser individualizadas para estes pacientes conforme a resposta clínica e laboratorial. Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário à perda tubular de fósforo, a dose recomendada de calcitriol é de 30 a 70 ng/kg/dia, em 1 ou 2 doses²⁴. Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria hereditário não devem receber calcitriol, pois apresentam níveis elevados de 1,25-di-hidroxivitamina D⁷.

- Preparações de cálcio

Para crianças com raquitismo secundário à deficiência de cálcio, a dose recomendada é de 1.000 mg de cálcio elemento por dia²¹.

- Preparações de fósforo

A dose de fósforo recomendada para o tratamento de formas de raquitismo com perda urinária de fósforo é de 30 a 60 mg/kg/dia. Deve-se iniciar com doses mais baixas e promover um aumento gradativo. O fósforo deve ser administrado de 4 a 6 vezes por dia para estes pacientes, longe da ingestão de leite⁴.



7.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

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

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

No caso da osteomalacia secundária à 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.

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 tratamento²⁴.

8 MONITORIZAÇÃO

Crianças que estão sendo tratadas com vitamina D devem ser monitorizadas com dosagem dos níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina e com dosagem de níveis urinários de cálcio 4 semanas após o início do tratamento. Após a primeira avaliação, os exames devem ser repetidos em 3 meses juntamente com radiografias das áreas atingidas para avaliação da resolução das lesões.

Crianças tratadas com calcitriol devem ser monitorizadas mensalmente no início do tratamento com dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH e com dosagem de níveis urinários de cálcio. Radiografias das áreas atingidas devem ser realizadas no primeiro mês e 3 meses após o início do tratamento. Estas avaliações devem ser feitas em menos tempo naqueles que utilizam doses elevadas de calcitriol. Na fase de manutenção do tratamento, as avaliações devem ser realizadas trimestralmente, e a dose, ajustada para alcance da resposta terapêutica.

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

A reposição de fósforo pode apresentar efeitos colaterais transitórios, como dor abdominal e diarreia. Além disto, a palatabilidade das formas disponíveis de fósforo para reposição dificulta seu uso. O tratamento dos tipos de raquitismo deve ser interrompido 1 semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório. Outras complicações relacionadas a estas doenças e a seu tratamento incluem hiperparatireoidismo secundário e terciário e nefrocalcinose, 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. Dosagem de PTH e ultrassonografia renal devem ser realizadas anualmente²⁴.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalacia devem ser tratados enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente, e reavaliados anualmente.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a



duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado 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*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 1269-310.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;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;43(4):479-90.
4. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;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. Epub 2009 Jun 6.
6. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician*. 2006;74(4):619-26.
7. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):171-80. Epub 2008 Mar 26.
8. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;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;50(1):25-37. Epub 2006 Apr 17. Portuguese.
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;39(4):625-30.
11. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo 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;51(3):437-42. Portuguese.
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;24(1):47-53.
13. Scalco R, Premaor MO, Fröhlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine*. 2008;33(1):95-100. Epub 2008 Apr 10.
14. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo 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;16(12):1649-54. Epub 2005 Jun 10.
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;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;52(8):1244-51.
17. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002;6(3):183-90.
18. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med*. 1993;95(5):519-23.
19. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;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;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;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;99(1):26-34.
24. de Menezes Filho HC, Corea PHS; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X [Internet]. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2004 [citado 18 Mai 2010]. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/29-RaquitisH.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;93(9):3430-5. Epub 2008 Jun 10.
26. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-7.
27. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Calcitriol

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **calcitriol** indicado para o tratamento de **raquitismo** e **osteomalacia**.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 melhoras:

- melhor controle da doença;
- melhora dos problemas ósseos e dos sintomas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

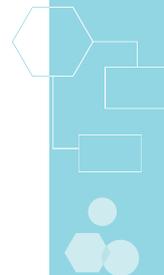
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a segurança para o uso do medicamento durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto ser excretado pelo leite materno;
- efeitos adversos já relatados – 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 de 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 (raramente);
- contraindicado 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 a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

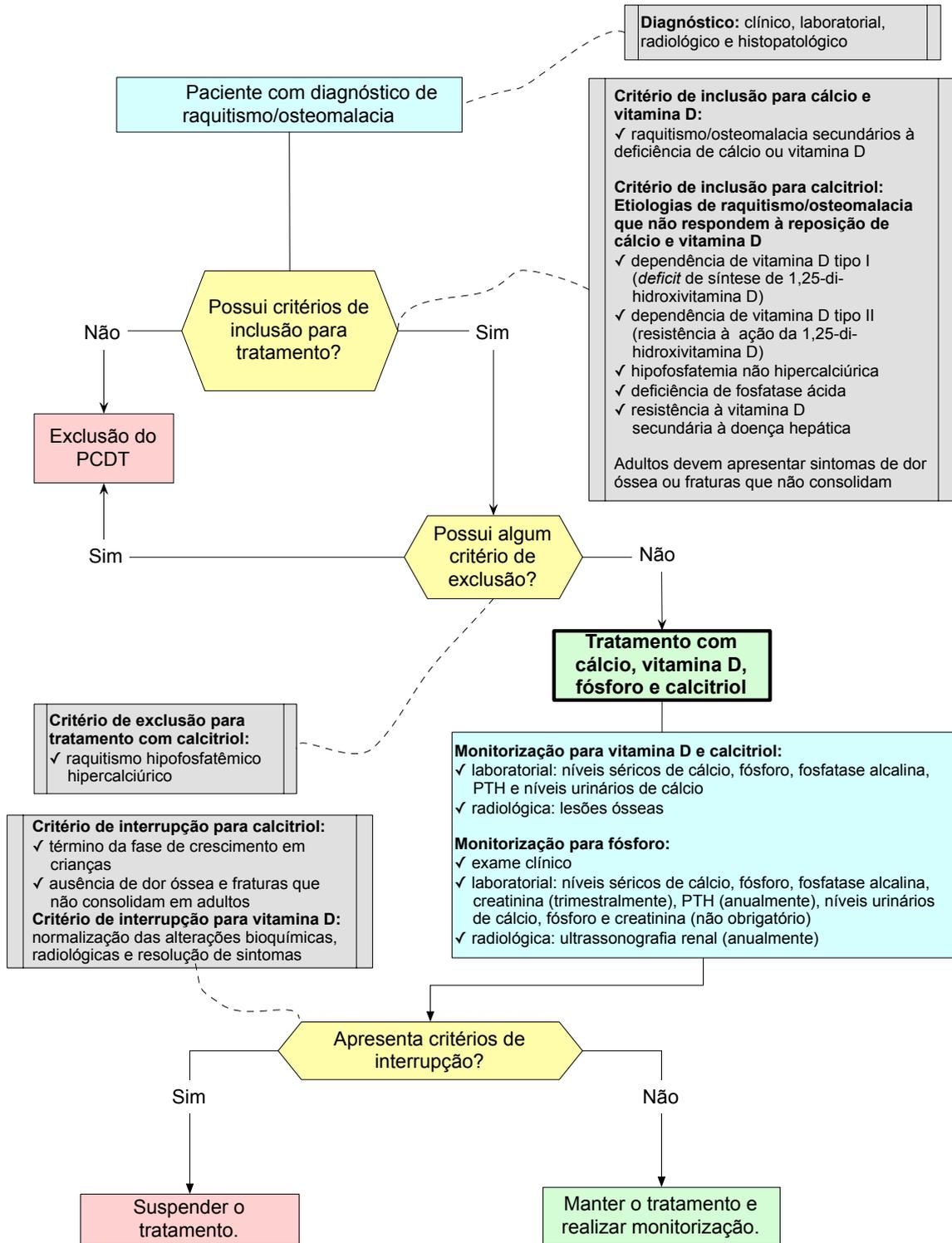
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

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

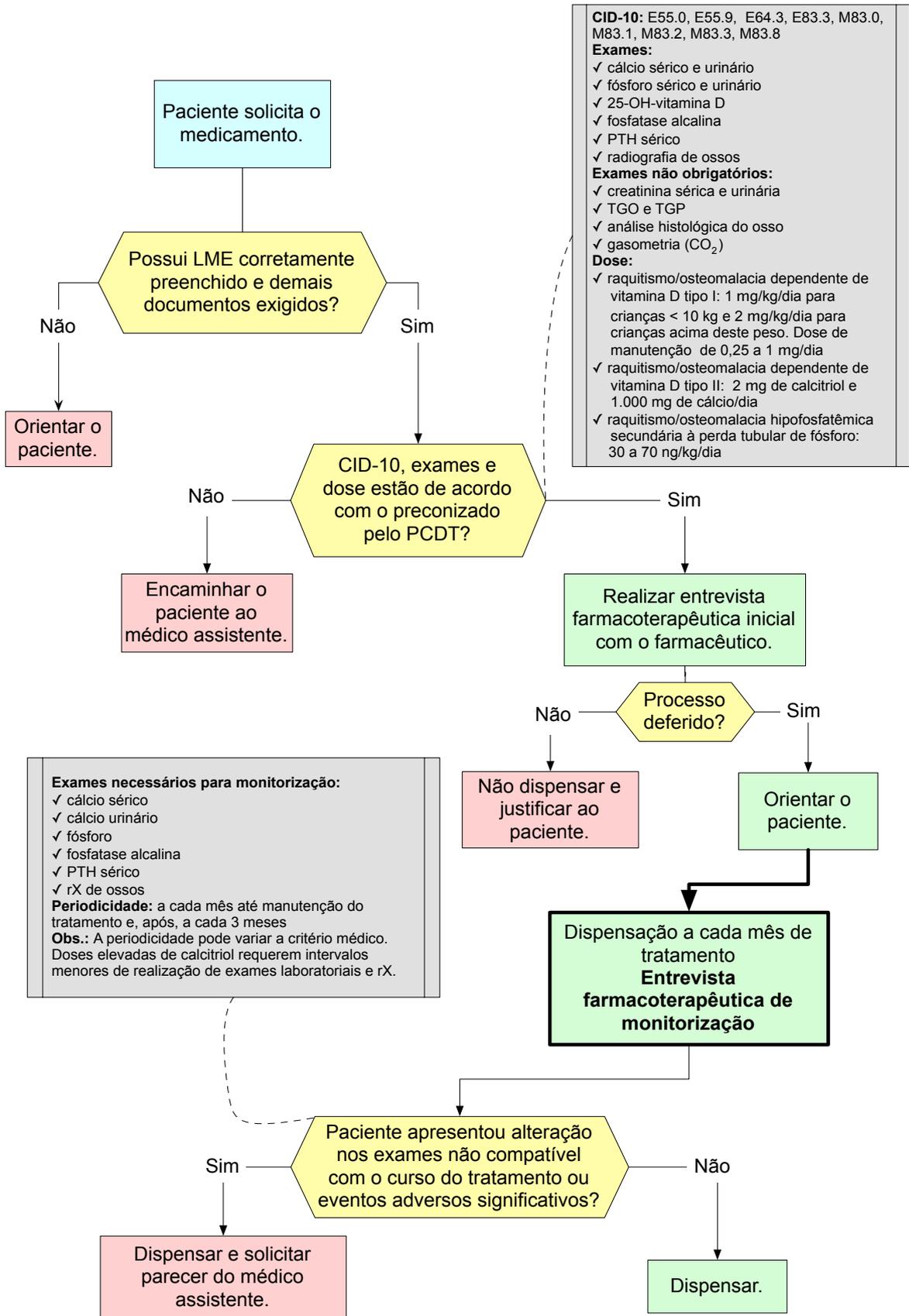


Fluxograma de Tratamento Raquitismo e Osteomalacia





Fluxograma de Dispensação de Calcitriol Raquitismo e Osteomalacia



Ficha Farmacoterapêutica Raquitismo e Osteomalacia

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa de raquitismo ou osteomalacia?

- Carencial → considerar apenas tratamento com cálcio e vitamina D
- Dependentes de vitamina D: tipo I tipo II
- Resistentes à vitamina D
- Secundárias a tumores → tratar a doença de base
- Doenças que cursam com má-absorção intestinal
- Uso de medicamentos (diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes, produtos à base de alumínio)
- Insuficiência renal crônica

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não
- sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
- sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Cálcio sérico							
Cálcio urinário							
Fósforo							
Fosfatase alcalina							
PTH							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista*						
Data						
Cálcio sérico						
Cálcio urinário						
Fósforo						
Fosfatase alcalina						
PTH						

* Durante a manutenção do tratamento, os exames podem ser realizados a cada 3 meses.

3.1 Houve melhora dos resultados dos exames laboratoriais?

não → dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser ajustada para alcance da dose terapêutica)

sim → dispensar

3.2 Realizou raio X das áreas atingidas no primeiro mês e 3 meses após o início do tratamento?

não → dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → dispensar

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → dispensar

sim → passar para a pergunta 3.4

3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → dispensar

sim → dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Calcitriol

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **RAQUITISMO E OSTEOMALACIA**.

1 DOENÇA

- Raquitismo e osteomalacia são doenças que causam problemas na formação dos ossos, podendo ocorrer em crianças e adultos.
- Estas doenças podem ser causadas por falta de vitamina D, de cálcio, de fósforo, por alimentação inadequada, por uso de medicamentos e por tumores.
- Raquitismo e osteomalacia podem causar baixa altura, diminuição no crescimento e até deformidades nos ossos.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença e o ritmo do crescimento. As deformidades ósseas também podem ser prevenidas e até corrigidas.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem abrir ou mastigar) com a ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como 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.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: cálcio sérico, cálcio urinário, fósforo, fosfatase alcalina e PTH a cada mês; após manutenção do tratamento, a cada 3 meses. Raio X das áreas afetadas após o 1º e o 3º mês de início de tratamento; após, conforme orientação médica.



8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde