

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA 1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA Foram realizadas buscas na base de dados MEDLINE/PubMed 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. Essa busca encontrou 73 artigos que foram revisados, sendo incluídos neste Protocolo 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. Em 07/01/2016, foi realizada atualização da busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados. Na base MEDLINE/PubMed, foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia "Osteomalacia” [Mesh]) OR "Rickets"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh] Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, From 2009/12/01, Humans, English, Portuguese, Spanish. Nessa busca foram localizados 27 estudos, dos quais cinco foram incluídos neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A segunda busca foi realizada com os termos ("Osteomalacia"[Mesh]) AND "Rickets"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 21 estudos; destes, três apresentavam critérios para inclusão, porém dois já haviam sido incluídos a partir da busca anterior, restando um artigo adicional a ser incluído neste Protocolo. Na base Embase, também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia 'osteomalacia'/exp OR 'rickets'/exp AND 'diagnosis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-12-2009]/sd. Nessa busca, foram identificados 17 estudos; destes, dois apresentavam critérios para inclusão e já haviam sido incluídos a partir das buscas anteriores. A segunda busca utilizou a estratégia 'osteomalacia'/exp OR 'rickets'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-12-2009]/sd. Essa busca identificou 57 estudos, sendo que seis apresentavam critérios para inclusão. Destes, quatro artigos já haviam sido identificados nas buscas anteriores, um era um estudo apresentado em congresso que também já havia sido selecionado das buscas anteriores, restando um artigo adicional que foi incluído neste Protocolo. Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos de busca “osteomalacia: title, abstract, keywords” OR “rickets: title, abstract, keywords”, não houve recuperação de nenhuma revisão completa. Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 19.3 e incluídos artigos de conhecimento do autor, resultando na inclusão de 10 referências na atualização deste PCDT. 2. INTRODUÇÃO O raquitismo e a osteomalácia são doenças caracterizadas pelo defeito de mineralização do osso. 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; 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 dessas duas doenças pode ocorrer por várias razões: alteração na produção do osteoide; falta dos substratos (cálcio 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. Essa vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a raios ultravioleta B (UVB) e é transformada no fígado em 25-hidroxivitamina D, que é a forma mais abundante da vitamina e é medida como seu marcador de suficiência. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina, a 1,25-dihidroxivitamina D. Uma das principais causas de raquitismo é a hipofosfatemia, que pode ocorrer por perda tubular de fosfato secundária ao excesso de hormônio da paratireoide (PTH) ou não. Essa 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 (3). Outra causa são as tubulopatias perdedoras de fósforo primárias, que podem ser herdadas ou adquiridas (4). O raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Esses dois subtipos apresentam etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais diferentes. No entanto, em ambos há hipofosfatemia (5). As causas mais comuns de raquitismo hipocalcêmico são a deficiência de vitamina D ou resistência à 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 (sendo o tipo I secundário a um defeito genético que diminui a hidroxilação renal da vitamina D e o tipo II secundário a um defeito genético no receptor de vitamina D) e resistentes à vitamina D (decorrentes de 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, glicocorticoides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio (6). 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 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 hipercalciúria hereditário). Dessas, a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo 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 frequentemente por deficiência dietética e de exposição solar, mas também pode ser causada por má absorção intestinal (8), 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. Essas concentrações também variam conforme a estação do ano (9). 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). A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. 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 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 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 costocondrais. 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 costocondrais; 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 (6). Essas alterações dependem da idade, 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 (6). Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, frequentemente 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 à palpação desses 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 (17). 4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL A avaliação dos pacientes com raquitismo deve incluir a dosagem da fosfatase alcalina sérica. Usualmente esse 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 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 acima de 75 nmol/L ou 30 ng/mL são considerados como necessários para maximizar os efeitos benéficos da vitamina D na saúde) (1). Outros exames relevantes para avaliar a causa de raquitismo são a dosagem de creatinina sérica, pressão parcial de CO2 e enzimas hepáticas, para exclusão de doença renal ou hepática como causas do raquitismo (6). Os casos de raquitismo dependente de vitamina D idealmente devem ser encaminhados para serviços especializados com endocrinologistas para diagnóstico e tratamento adequados. Do mesmo modo, as alterações laboratoriais da osteomalácia são dependentes da sua causa (Quadro 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, no soro, excreção urinária de fósforo e cálcio (1). Para o diagnóstico das formas de raquitismo ou osteomalácia secundárias à perda renal de fósforo, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) que é feita pela aplicação da seguinte fórmula: TRP: (1 – fração de excreção de fósforo) x 100 = (1 – Pu x Creatp/Pp x Creatu) x 100, em que Pu é concentração de fósforo urinário, 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 (18). 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% dos pacientes, 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 (19). Portanto, a avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de osteomalácia deve ser iniciada com a solicitação dos exames supracitados. Para determinação de sua causa, os padrões descritos no Quadro 1 devem ser conhecidos. Se houver suspeita de deficiência de vitamina D, pode-se tentar um teste terapêutico com vitamina D (item Tratamento). Quadro 1: Alterações laboratoriais nas diferentes causas de osteomalácia (20) Causa Cálcio sérico Fósforo sérico PTH 25- hidroxivitamina 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 mais bem visualizadas nas placas de crescimento dos ossos com crescimento rápido, isto é, na ulna distal e nas 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 pseudofraturas de Looser, que são linhas radioluscentes, de 2-5 mm de largura, com bordas escleróticas, bilaterais e perpendiculares à margem cortical do osso (17). 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 frequentemente encontradas no colo femoral, mas também podem ser encontradas em outros ossos. Essa alteração foi encontrada em 18% dos pacientes em um estudo com 17 pacientes diagnosticados a partir de biópsia óssea (19). Os corpos vertebrais apresentam-se com perda da trabeculação óssea e consequente aparência de uma radiografia de baixa qualidade. Com o avanço da doença, as vértebras parecem grandes e biconvexas (20). 4.4. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO O exame padrão-ouro para o diagnóstico de osteomalácia é análise histológica do osso, com marcação por tetraciclina. Esses antibióticos são depositados como uma banda no local de mineralização e, como são fluorescentes, podem ser vistos no microscópio. Pode-se então medir a distância entre duas bandas de tetraciclina e estimar a taxa de crescimento do osso. O valor normal é de 1 microm/dia. Para o diagnóstico, deve estar presente a diminuição da distância entre as bandas de tetraciclina e o aumento importante do osteoide (matriz não mineralizada) (20). Apesar de ser considerado padrão-ouro, a avaliação histológica é raramente empregada em função de ser um exame invasivo e de o diagnóstico poder ser feito com base em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos. O raquitismo é caracterizado por alterações na placa epifisária de crescimento, a qual apresenta zona de hipertrofia alongada e desorganização da arquitetura das colunas celulares. Além disso, a calcificação é retardada ou ausente, a vascularização é irregular através de canais defeituosos e a camada esponjosa das metáfises mostra barras de cartilagem não calcificadas (21). 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de raquitismo ou osteomalácia, com ou sem exame histopatológico, conforme o item “4. Diagnóstico” deste Protocolo. O tratamento com calcitriol requer, adicionalmente, a presença dos seguintes critérios: a ) Crianças e adolescentes sem resposta à reposição (vide em 7.4 Benefícios Esperados) com vitamina D e cálcio, devido a: - Dependência de vitamina D tipo I (deficit de síntese de 1,25-dihidroxivitamina D); - Dependência de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-dihidroxivitamina D); - Hipofosfatemia não hipercalciúrica; - Resistência à vitamina D; - Secundário à doença hepática; ou - Secundário a tumor. b) Adultos com as mesmas doenças acima e com dor óssea ou fraturas que não se consolidam. 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que possuírem contraindicação ou hipersensibilidade ao medicamento preconizado ou aos componentes da fórmula. 7. TRATAMENTO O tratamento do raquitismo por deficiência de vitamina D deve ser feito com a suplementação dessa vitamina. Além disso, doses adequadas de cálcio e exposição solar devem ser orientadas. Suplementação de vitamina D está recomendada para crianças a partir de 1-2 meses de vida até a adolescência (400 UI por dia) para prevenção da deficiência vitamínica (22). Em regiões onde a ingesta de cálcio é insuficiente, a suplementação da dieta com esse elemento também já se demonstrou eficaz em diminuir achados radiológicos compatíveis com raquitismo (23). O tratamento do raquitismo já foi investigado em ensaios clínicos randomizados (ECRs). 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. Nesse 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 em comparação com o início do estudo, e essa diferença foi similar quando todos os grupos foram comparados (24). Um estudo mais recente, realizado na Índia, com desfecho semelhante (ECR comparando uso de cálcio, vitamina D ou a combinação de ambos), apresentou resultados semelhantes (25). 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. Nesse 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 comparadas com o grupo que recebeu apenas vitamina D, demonstrando que a ingestão de cálcio é parte importante do tratamento (26). Esse mesmo grupo de pesquisadores avaliou se a adição de vitamina D (50.000 UI por mês) em crianças com raquitismo já em uso de cálcio (aproximadamente 938 mg duas vezes por dia) melhorava desfechos radiológicos e laboratoriais. A adição de vitamina D à reposição de cálcio demonstrou uma tendência de melhora do desfecho primário (67% no grupo randomizado para vitamina D vs. 44% no grupo placebo, P = 0,06) (27). Um ECR testou o uso de paricalcitol em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X. Nesse estudo foram randomizados 33 pacientes para uso de paricalcitol ou placebo pelo período de 1 ano e avaliados exames laboratoriais depois desse período. No grupo tratamento ativo houve uma diminuição da área sob a curva do PTH em 17%, e no grupo placebo essa medida aumentou 20% (desfecho primário do estudo). Outros exames laboratoriais também demonstraram melhora quando comparados os grupos tratamento ativo e placebo: aumento do fósforo sérico e diminuição da fosfatase alcalina. Apesar desses resultados, o uso de paricalcitol nesse cenário clínico ainda carece de estudos com os seguintes desfechos clínicos: fraturas, deformidades ósseas, altura final em crianças, sendo, portanto, não recomendado neste PCDT (28). A maioria dos estudos existentes sobre o uso do calcitriol no raquitismo dependente de vitamina D tipo I e tipo II são séries de casos (29, 30). 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 (31). Esses pacientes devem ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol (caso não respondam a vitamina D e cálcio), a não ser nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria (acima de 4 mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditário, nos quais se recomenda não usar calcitriol, pois pacientes com essa condição apresentam um nível elevado de 1,25-dihidróxivitamina D (32). 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 (1.500 UI por dia, 10.500 UI por semana e 45.000 UI por mês) demonstrou que os três grupos de tratamento apresentaram aumento dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D semelhantes (33). 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 e até o uso de 100.000 UI a cada 3 meses (2). Estudos têm abordado este tema. Mondal et al. avaliaram 61 crianças com raquitismo carencial utilizando dois esquemas diferentes de reposição de vitamina D: 60.000 UI, via oral, uma vez por semana, por 4 semanas ou 600.000 UI, intramuscular, em dose única. Não foram observadas diferenças em parâmetros radiológicos ou laboratoriais entre os dois grupos (34). Um segundo estudo, publicado por Mittal et al., comparou doses únicas e diárias de 300.000 UI e 600.000 UI em 76 crianças com raquitismo clínico e radiológico. Depois de 3 meses, os dois grupos apresentavam desfechos clínicos, laboratoriais e radiológicos semelhantes. Além disso, a maioria dos pacientes em ambos os grupos (62,5% e 64,3%) permaneceu com níveis séricos de vitamina D < 20 ng/mL (35). Diversos estudos têm demonstrado que esse tratamento corrige as alterações do metabolismo ósseo e 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 redução da mortalidade (36). Pacientes com deficiência de vitamina D, como os pacientes com raquitismo, também devem ter aporte adequado de cálcio. Dessa forma, pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalácia secundários à deficiência de vitamina D e cálcio de etiologia carencial devem ser tratados com vitamina D e cálcio. Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalciúrico devem receber somente fósforo, enquanto que nos casos de raquitismo associado a neoplasias, o tratamento é o da doença básica. Somente os pacientes com etiologia carencial e com alguma das situações citadas nos critérios de inclusão é que deverão receber calcitriol. 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: no Brasil existem preparações de vitamina D com cálcio e vitamina A e preparações com vitamina D isolada. É importante que a dose de vitamina D seja prescrita de acordo com a apresentação de cada um desses representantes, pois pode haver grandes variações entre eles. O tratamento deve ser feito com as doses sugeridas em 7.2 Esquemas de Administração, que é sempre em relação à dose de vitamina D. Em relação às preparações combinadas com cálcio e vitamina, deve-se ter cuidado para evitar doses excessivas de cálcio e vitamina A. - Preparações de cálcio: existem diversas preparações de cálcio disponíveis no Brasil com diferentes sais de cálcio, via de administração (via oral e endovenosa) e dose de cálcio elemento. O tratamento deve ser feito com as doses sugeridas no item Esquemas de administração, que é sempre em relação ao cálcio elemento. Seguem as apresentações disponíveis de vitamina D e (colecalciferol) cálcio: - Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg; - Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 200 UI; - Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI ; - Carbonato de cálcio + colecalciferol ou fosfato de cálcio tribásico e colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI. - Calcitriol: cápsula de 0,25 mcg. - Preparações de fósforo: Inexistem preparações comerciais de fósforo no Brasil, sendo que a administração desse elemento é feita com o uso de soluções fosfatadas, cuja fórmula encontra-se nas Tabelas 1 e 2. Tabela 1 - Solução Fosfatada (15 mg de fósforo elementar por mL de solução) (31) 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 1 mL Água destilada 1.000 mL Tabela 2 – Fórmula de comprimido de fosforo (1 cp = 250 mg de fósforo elementar) Componente Quantidade Fosfato de sódio monobásico 130 mg Fosfato de sódio dibásico (anidro) 852 mg Fosfato de potássio monobásico 155 mg Excipiente qsp (\*) – 1 cp (\*) qsp = quantidade suficiente para 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 menores de um 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 um ano devem receber 5.000 UI por dia. Esses pacientes também devem receber dose adequada de cálcio (30 a 75 mg/kg/dia em cálcio elemento) (37). 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 2.000 UI por dia. Em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias, de acordo com a resposta clínica e laboratorial. - Calcitriol: a dose inicial de calcitriol para o raquitismo dependente de vitamina D do tipo I é de 0,01 mcg/kg dia para crianças com peso menor que 10 kg e 0,02 mcg/kg para criança acima desse peso e adultos. Essa dose é mantida até resolução das lesões ósseas, e após é prescrita dose de manutenção que varia de 0,25 mcg a 1 mcg/dia. As doses de início e de manutenção podem variar de acordo com a gravidade da doença e a resposta ao tratamento. Os pacientes com raquitismo dependente de vitamina D do tipo II devem ser tratados inicialmente com 2 mcg de calcitriol e 1.000 mg de cálcio elemento por dia. As doses devem ser individualizadas nesses 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 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia, em uma ou duas doses (31). Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria não devem receber calcitriol, pois apresentam níveis elevados de 1,25-dihidroxivitamina D (7). As doses de calcitriol para a resistência à vitamina D são de 0,01 a 0,02 mcg/kg por dose, em duas doses diárias. Em pacientes com doença hepática, pode-se também iniciar com essas doses com ajustes baseados na resposta clínica e laboratorial. Para o tratamento de osteomalácia, em geral inicia-se com 0,25 mcg por dia, com ajuste da dose conforme a resposta clínica e laboratorial. - Preparações de cálcio: para crianças com raquitismo secundário à deficiência de cálcio, a dose recomendada é de 1.000 mg de cálcio elemento por dia (26). - 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 quatro a seis vezes por dia para pacientes com a forma de raquitismo mencionada acima, com intervalo entre a administração do medicamento e a ingestão de leite (4). 7.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO) Nos pacientes com raquitismo e osteomalácia secundários à deficiência de vitamina D, o tratamento com vitamina D deve ser mantido até a normalização das alterações bioquímicas e radiológicas e a resolução dos sintomas. Após esse período, o paciente deve utilizar uma 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, esses pacientes devem ser tratados se apresentarem sintomas de dor óssea ou fraturas que não consolidam. As reposições de cálcio e fósforo em geral devem ser mantidas por toda a vida. 7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS No caso da osteomalácia 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 relevante 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 situar-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 esse tratamento (31). 8. MONITORIZAÇÃO Em crianças e adolescentes que estão sendo tratadas com vitamina D, deve-se monitorar a dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e dosagens de níveis urinários de cálcio 4 semanas após o início do tratamento, objetivando-se melhora ou normalização desses parâmetros. Após essa primeira avaliação, esses exames devem ser repetidos em 3 meses juntamente com radiografias dos sítios atingidos, para avaliação de resolução das lesões. As crianças e adolescentes tratadas com calcitriol devem ser monitorizadas mensalmente no início do tratamento com dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e dosagem de níveis urinários de cálcio. Radiografias das áreas atingidas devem ser feitas no primeiro mês e 3 meses após o início do tratamento. Essas 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 e a dose 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 dessas complicações, por isso o monitoramento deve ser mais rigoroso. Nestes casos, o medicamento deve ser suspenso ou ter sua dose reduzida. 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 desses tipos de raquitismo deve ser interrompido 1 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 essas doenças e ao seu tratamento incluem o hiperparatireoidismo secundário e terciário e a nefrocalcinose, relacionadas ao uso de dose excessiva de fósforo com hipocalcemia secundária que estimula a secreção de PTH. Por essas razões, os pacientes devem ser avaliados trimestralmente por meio de exame clínico e dosagens séricas de cálcio, fósforo, creatinina e fosfatase alcalina. Dosagens urinárias de cálcio, fósforo e creatinina também são importantes. A dosagem de PTH e a ultrassonografia renal devem ser realizadas anualmente (31). Se o paciente apresentar hiperparatireoidismo terciário ou nefrocalcinose, deve ser avaliado para o controle dessas complicações. 9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO Os pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalácia devem ser tratados (ver em 7.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO) enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente, e reavaliados uma vez ao ano. 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 prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento e do acompanhamento pós-tratamento. Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER. 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 1. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Price DC, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 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 Metab. 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. 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. 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 Metab. 2006;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;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 São Paulo, Brazil]. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;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;24(1):47-53. 13. Scalco R, Premaor MO, Fröehlich 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. 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 São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. Osteoporos Int. 2005;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 Metab. 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 Dresistant rickets. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(8):1244-51. 17. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. Lancet. 2014;383(9929):1665-76. 18. Mughal Z. Rickets in childhood. Semin Musculoskelet Radiol. 2002;6(3):183-90. 19. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. Am J Med. 1993;95(5):519-23. 20. Menkes CJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 05/12/2014]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-ofosteomalacia. 21. Mechica JB. Raquitismo e osteomalacia. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43(6):457-46. 22. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2008;122(5):1142-52. 23. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Zoakah AI, Pettifor JM. Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. Bone. 2012;50(5):1074-80. 24. Kutluk G, Cetinkaya F, Başak 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. 25. Aggarwal V, Seth A, Marwaha RK, Sharma B, Sonkar P, Singh S, Aneja S. Management of nutritional rickets in Indian children: a randomized controlled trial. J Trop Pediatr. 2013;59(2):127- 33. 26. 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. 27. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2014;99(9):807-11. 28. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH, Ellis BK, Simpson CA, Cheng D, et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):3103-11. 29. Hochberg Z. Vitamin-D-dependent rickets type 2. Horm Res. 2002;58(6):297-302. 30. Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol? J Pediatr. 1981;99(1):26-34. 31. de Menezes Filho HC, Correa PH. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. Projeto Diretrizes [Internet]. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2004. [acesso em 18/05/2009]. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/4\_volume/29- RaquitisH.pdf.2004. 32. Tieder M, Arie R, Bab I, Maor J, Liberman UA. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: implications for correct diagnosis and treatment. Nephron. 1992;62(2):176-81. 33. 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. 34. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, Dhanwal D, Aneja S, Singh R, Sonkar P. A randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. J Trop Pediatr. 2014;60(3):203-10. 35. Mittal H. Rai S. Shah D. Madhu SV, Mehrotra G, Malhotra R.K. et al. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2014;51(4):265-72. 36. 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. 37. 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;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, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento calcitriol, indicado para o tratamento do raquitismo e da osteomalácia. Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve) Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios: - 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: - não se sabe ao certo os riscos do uso desse 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 que o medicamento é 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, náusea, 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 alanina- aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato-aminotransferase (AST/TGO), perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose, que é o sintoma mais raro; - medicamento 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, comprometendome a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive se 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. ( ) Sim ( ) Não