

Relatório de **recomendação**

Outubro/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

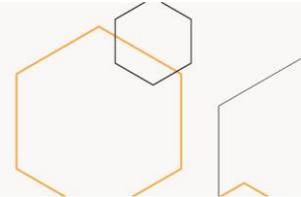
Raquitismo e Osteomalácia



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

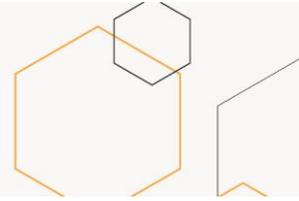
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



CONTEXTO

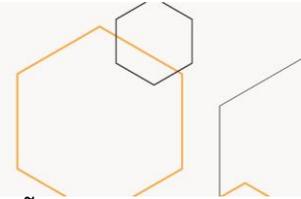
Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

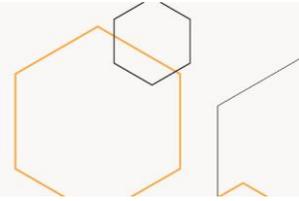
Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM/MS nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.



Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

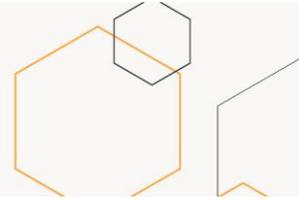
Conforme decreto Nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que dispõe sobre a periodicidade de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o texto em análise é uma proposta de atualização para a Portaria SAS/MS nº 451, de 29 de abril de 2016, que aprovou a versão vigente do PCDT de Raquitismo e Osteomalácia.

Ainda, na 94ª reunião ordinária da Conitec, ocorrida em 04 de fevereiro de 2021, o uso do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças foi avaliado e conforme Relatório de Recomendação nº 594/2021, ocorreu a recomendação final de incorporação do burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e recomendação final de não incorporação do burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos.

De acordo com recomendação do Plenário da Conitec, foi publicada a Portaria SCTIE-MS Nº 01, de 19 de fevereiro de 2021. Assim, a atualização do PCDT de Raquitismo e Osteomalácia visa efetivar a oferta do medicamento burosumabe para crianças com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, no âmbito do SUS, conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011 e, atualizar as questões clínicas priorizadas na reunião de escopo, bem como as referências de aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e de tratamento do raquitismo e osteomalácia.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 102ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 06 e 07 de outubro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste protocolo.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA

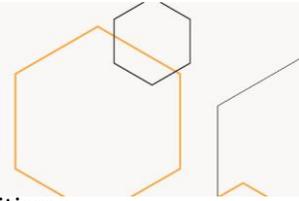
1. INTRODUÇÃO

O raquitismo e a osteomalácia são doenças caracterizadas pela deficiência da mineralização óssea com repercussões primariamente esqueléticas, mas que também podem afetar diversos outros tecidos e órgãos, comprometendo a saúde global do indivíduo. O raquitismo resulta da deficiência de mineralização da placa de crescimento de crianças e adolescentes. A osteomalácia, por sua vez, resulta da deficiência de mineralização da matriz osteoide e pode ocorrer tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos ^{1,2}.

A deficiência da mineralização óssea, que caracteriza a patogênese dessas duas doenças, pode ocorrer por várias razões, como: carência nutricional dos substratos cálcio e/ou fósforo; deficiência nutricional e distúrbios na síntese ou na utilização da vitamina D; tubulopatias renais perdedoras de cálcio e fósforo; distúrbios acidobásicos (como acidoses metabólicas); doenças que comprometam a absorção intestinal de cálcio e fósforo (como a doença celíaca); medicamentos que desregulam o metabolismo osteomineral (como alguns anticonvulsivantes e imunossupressores) ³.

As concentrações séricas da principal forma de armazenamento de vitamina D no organismo, a 25-hidroxivitamina D, variam de acordo com a idade do indivíduo, a cor da sua pele, a região geográfica onde mora (depende da altitude e da distância da linha do Equador), da estação do ano ⁵. A redução da exposição aos raios ultravioleta B do sol e o excessivo uso de protetor solar podem aumentar o risco de deficiência de vitamina D ^{6,7}. Além disso, o uso de vestimentas que cobrem todo o corpo (por questões culturais), deslocamentos realizados predominantemente dentro de veículos automotivos e a fuga da exposição ao sol são alguns exemplos de situações que podem comprometer a síntese de vitamina D pelo organismo ^{8,9}.

O raquitismo e a osteomalácia decorrentes da deficiência de cálcio e fósforo podem ter causas nutricionais ou ambientais (raquitismo carencial ou nutricional) ou causas genéticas (raquitismos genéticos). Esses últimos podem ser secundários a mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas na síntese e atividade da vitamina D, na regulação do



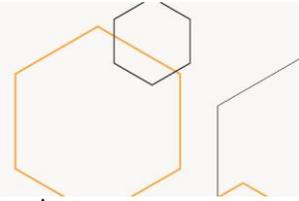
metabolismo do fosfato e/ou nas vias que controlam a mineralização óssea. O raquitismo também pode ser causado por doenças adquiridas e que interferem no metabolismo da vitamina D, como a doença hepática grave e a insuficiência renal crônica, assim como por medicamentos que desregulam o equilíbrio do cálcio e fósforo nos túbulos renais ¹⁰. As tubulopatias perdedoras de fósforo ou de cálcio, de etiologia genética ou adquirida, também podem levar ao raquitismo e à osteomalácia ¹¹.

O raquitismo pode ser classificado em calciopênico ou fosfopênico, os quais podem apresentar características clínicas e radiológicas bem semelhantes, sendo a diferenciação feita por exames bioquímicos laboratoriais. A causa mais comum do raquitismo calciopênico é a deficiência da vitamina D, e do fosfopênico são os distúrbios relacionados à perda renal de fosfato. Em ambos há redução das concentrações de fósforo no organismo, que é a causa fisiopatogênica das alterações observadas na placa de crescimento do indivíduo com raquitismo nutricional ^{10,12}.

Além das causas ambientais que levam à deficiência de vitamina D e, conseqüentemente, ao raquitismo calciopênico, a doença também pode decorrer de causas genéticas. O raquitismo dependente de vitamina D é secundário a mutações no gene que codifica a enzima 1-alfa-hidroxilase (*CYP27B1*), responsável pela ativação final da vitamina D no seu metabólito ativo (calcitriol). O raquitismo resistente à vitamina D (ou dependente tipo II) é causado por mutações no gene que codifica o receptor de vitamina D (*VDR*), tornando-o não responsivo ao calcitriol ¹³.

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 ¹⁴. 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 ou hipofosfatemia ligada ao cromossomo X - HLX, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo) ou com defeitos nos canais de reabsorção de fósforo dependente de sódio (raquitismo hipofosfatêmico com hiper calciúria hereditário) ^{15,16}.

A principal causa do raquitismo fosfopênico consiste em um grupo de doenças genéticas que desregulam e inibem a reabsorção de fosfato nos túbulos proximais renais, mas também pode ser causado por uma síndrome paraneoplásica rara decorrente de tumores produtores de fator de crescimento do fibroblasto 23 (osteomalácia oncogênica) ou por condições que levam a distúrbios da absorção intestinal desse mineral ¹⁷⁻¹⁹. Entre os raquitismos hipofosfatêmicos



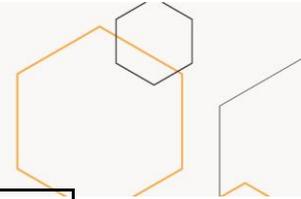
genéticos, o HLX é o mais frequente, uma doença progressivamente debilitante e deformante, que corresponde a cerca de 80% dos casos e tem transmissão ligada ao X de caráter dominante. O HLX decorre de um distúrbio genético raro decorrente de mutações com perda de função do gene *PHEX* (*Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked*, endopeptidase homóloga reguladora do fosfato ligada ao X) que codifica a proteína PHEX, envolvida na síntese e na degradação do fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23). É uma doença com penetrância completa, mas com ampla variabilidade clínica, levando a graus variados na gravidade do raquitismo e nas deformidades dos membros superiores e inferiores, associadas à dor crônica, fraqueza muscular, muitas vezes incapacitante, e tendência a abscessos dentários. Este quadro pode levar a comprometimento grave do crescimento, da deambulação, necessidade de cirurgias ortopédicas para correção das deformidades e redução importante da qualidade de vida do indivíduo²⁰. Adultos com HLX podem apresentar osteomalácia, dores ósseas e fraqueza muscular importante, que também pode ser incapacitante e comprometer a qualidade de vida do paciente²¹.

Conforme exposto, o raquitismo e a osteomalácia podem ser classificados de acordo com sua etiopatogenia em genéticos ou adquiridos (ambientais) e de acordo com a deficiência mineral subjacente em calciopênicos (deficiência de suprimento de cálcio e fósforo) ou fosfopênicos (deficiência de fósforo)^{3,4}. As principais causas e exemplos desses tipos de raquitismo são apresentados no

Quadro 1.

Quadro 1. Classificação dos raquitismos e osteomalácia^{3,4}.

Raquitismos e/ou Osteomalácia	
Genéticos	Adquiridos
<p>CALCIOPÊNICOS</p> <p>Tubulopatias renais perdedoras de cálcio e/ou fósforo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidose tubular renal • Síndrome de Fanconi • Doença de Dent <p>Distúrbios do metabolismo da vitamina D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiência da síntese de 25OHD • Deficiência da síntese de 1,25(OH)₂D • Resistência à vitamina D 	<p>CALCIOPÊNICOS</p> <p>Carência Nutricional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiência dietética de cálcio (e fósforo) • Deficiência de vitamina D (baixa exposição ao sol; vestimenta que cobre todo o corpo; uso abusivo de protetor solar) <p>Síndromes disabsortivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença celíaca • Doenças inflamatórias intestinais



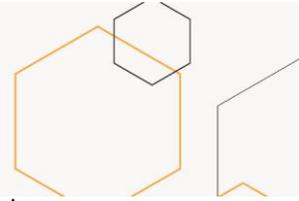
FOSFOPÊNICOS Doenças metabólicas hereditárias <ul style="list-style-type: none">• Raquitismos hipofosfatêmicos (RH)• Aumento da excreção renal de fósforo<ul style="list-style-type: none">- RH ligado ao cromossomo X- RH autossômico dominante- RH autossômico recessivo- Síndrome de McCune Albright- Síndrome do nevus epidérmico	Medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina D, do cálcio e do fósforo <ul style="list-style-type: none">• Glicocorticoides sistêmicos• Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina)• Antiácidos (contendo cálcio, fosfato ou alumínio; inibidores da bomba de próton)• Antirretrovirais: tenofovir, lopinavir Doenças crônicas <ul style="list-style-type: none">• Hepatopatias• Doença renal crônica• HIV FOSFOPÊNICOS Osteomalácia induzida por tumor produtor de FGF23
---	---

Obs.: 25OHD: calcidiol; 1,15(OH)₂D: calcitriol; FGF23: fator de crescimento do fibroblasto 23.

A partir de dados demográficos brasileiros, considerando uma base populacional de 211,5 milhões de habitantes, e da prevalência referida de HLX em populações de outros países, a estimativa de indivíduos com HLX no Brasil variou de 211 até 1.900 indivíduos^{22,23}. Um estudo recente realizado no Estado do Paraná estimou que a população com HLX neste estado era de 57 crianças e adultos em 2018, correspondendo a 5 casos por milhão de habitantes²⁴. Entretanto, estas estimativas devem ser consideradas com cautela, visto que o estudo indica algumas limitações como cobertura de registro dos casos de HLX; ausência de um sistema organizado de registro de doenças raras no Brasil e dificuldades de acesso aos serviços de saúde por estes pacientes²⁴.

De forma semelhante aos casos de raquitismo e osteomalácia em crianças e adolescentes, a osteomalácia nos adultos decorre da deficiência de vitamina D é a causa mais frequente, embora também possa ser induzida por doenças que afetam o fígado e os rins, medicamentos que interferem no metabolismo osteomineral e, em casos raros, por tumor²⁵⁻³⁰.

Em relação à epidemiologia, principalmente por serem doenças subdiagnosticadas, há uma escassez de dados epidemiológicos no Brasil sobre raquitismo e osteomalácia. Estudos brasileiros mostraram heterogeneidade na prevalência de hipovitaminose D, que varia

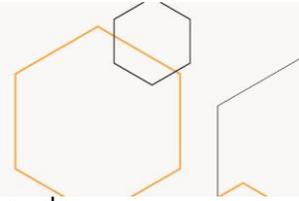


conforme a localização geográfica da população estudada, sexo, idade, dentre outros fatores^{31,32}. Um dos motivos dessa heterogeneidade é o ponto de corte utilizado para definir a suficiência em vitamina D. Enquanto alguns grupos caracterizam a suficiência em vitamina D para valores da 25(OH)Vitamina D acima de 20 ng/mL, outros usam o ponto de corte de 30 ng/mL. Atualmente, o consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica propõe que para indivíduos jovens e saudáveis, o ponto de corte para se definir suficiência em vitamina D seja de 20 ng/mL²⁴.

Um estudo realizado em 2004 mostrou que cerca de 78% dos pacientes internados no Hospital das Clínicas em Porto Alegre apresentaram deficiência de vitamina D moderada a grave³³. Em 2008, outro estudo realizado na mesma cidade com moradores de lares para idosos apresentou prevalência de deficiência de vitamina D de 85%³⁴. Em Belo Horizonte, a prevalência de hipovitaminose D encontrada foi de 42,4% em pacientes ambulatoriais³⁵. Em adultos na cidade de São Paulo observou-se um pico nas concentrações séricas de vitamina D no outono e o nadir (valores mais baixos) na primavera, refletindo o padrão de insolação de raios ultravioletas (UV) sobre a população na estação anterior^{36,37}.

Um estudo investigando o status da vitamina D em diferentes cidades brasileiras, localizadas em latitudes distintas (Recife, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre), identificou que, nas cidades mais ao norte (Recife e Salvador), os níveis de vitamina D foram significativamente maiores do que no Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre. A prevalência de inadequação de vitamina D (abaixo de 20 ng/mL) aumentou progressivamente com as latitudes mais ao sul, atingindo um pico de prevalência de 24,5% em Porto Alegre. Esta prevalência foi muito superior a encontrada em Recife e Salvador³⁸.

Nesse sentido, a identificação de indivíduos com fatores de risco para raquitismo e osteomalácia, o diagnóstico da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento oportuno para o atendimento especializado conferem à Atenção Primária à Saúde o caráter essencial para o melhor resultado terapêutico e prognóstico dos pacientes. O público alvo deste PCDT é de indivíduos com diagnóstico dos vários tipos de raquitismo e osteomalácia, incluindo o HLX, assim como seus responsáveis (em caso de menor de idade), profissionais da saúde envolvidos na assistência e gerenciamento desses pacientes na atenção primária e na atenção especializada, como médicos de família e comunidade, pediatras, endocrinologistas, nefrologistas, geneticistas, nutricionistas, fisioterapeutas, dentistas, ortopedistas e outros profissionais da saúde que participam desse acompanhamento, além de gestores em saúde pública e privada, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses



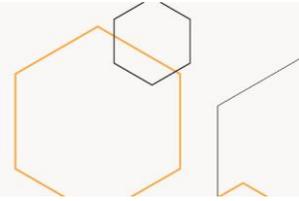
pacientes. Esse PCDT visa a estabelecer os critérios diagnóstico, terapêuticos e de acompanhamento dos indivíduos com raquitismo e osteomalácia no âmbito do SUS.

2. METODOLOGIA

O processo de atualização deste PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde³⁹. Esse processo ocorre em diferentes etapas, que envolve a definição de escopo, priorização de perguntas estruturadas para subsidiar tomada de decisão, análise da evidência, elaboração de recomendações e escrita do texto do PCDT. A descrição da metodologia científica do presente encontra-se detalhada no APÊNDICE 1.

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

O diagnóstico de raquitismo e da osteomalácia é realizado com base nos fatores de risco predispostos, histórico alimentar, apresentação clínica, e confirmado por marcadores bioquímicos e radiológicos e, se necessário, histomorfométrico e genético.

4.1. Diagnóstico clínico

O indivíduo na faixa etária pediátrica que apresenta raquitismo, seja genético ou adquirido, costuma nascer com peso e comprimento adequados para a idade gestacional e a doença se manifesta nos primeiros meses de vida (no caso do genético) ou no momento em que o insulto ambiental se impõe (no caso do adquirido). As manifestações iniciais incluem redução na velocidade de crescimento, a qual pode levar à baixa estatura, fraqueza muscular, dores musculoesquelética (difícil de se caracterizar em lactentes) e o aparecimento de deformidades esqueléticas que mais comumente atingem os membros superiores e inferiores, com comprometimento do desenvolvimento motor do indivíduo. Os sinais clínicos típicos de raquitismo em geral são encontrados em quadros mais avançados e incluem atraso no fechamento das fontanelas; craniotabes; rosário raquítico (edema das junções costocodrais); sulcos de Harrison (causados pela tração dos músculos diafragmáticos nas costelas); alargamento dos punhos, joelhos e tornozelos; curvatura progressivas do rádio, ulna, fêmur e da tíbia ¹⁴. As alterações em membros inferiores costumam aparecer quando as crianças começam a deambular.

Além disso, podem ser visualizadas alterações específicas de acordo com as causas do raquitismo. Nos pacientes com raquitismo calciopênico pode-se observar hipoplasia do esmalte dentário, diminuição do tônus muscular e maior risco de infecções ¹⁴. Os abscessos dentários são mais comuns em pacientes com HLX e, por isso, as intervenções odontológicas cirúrgicas são intervenções recorrentes para estes pacientes ⁴⁰. Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, frequentemente se observa alopecia universal ⁴¹.

Na infância e adolescência, a osteomalácia ocorre concomitantemente ao raquitismo. No adulto, ela pode ser assintomática ou estar associadas a sintomas inespecíficos como dores, fraturas ósseas ou fraqueza muscular. A dor óssea é geralmente mais pronunciada na coluna lombar, pelve e extremidades inferiores, e devido à intensa fragilidade óssea podem ocorrer fraturas com trauma mínimo. Um sinal clínico importante é dor à palpação desses locais. A



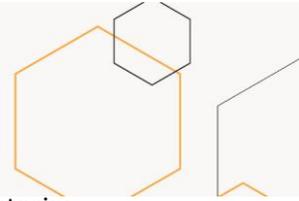
fraqueza muscular caracteristicamente é proximal e associada com hipotonia muscular e desconforto à movimentação, podendo inclusive ser limitante e comprometer a deambulação⁴². As deformidades esqueléticas, nos casos graves, podem ser múltiplas e extensas. Na maioria dos casos, há dificuldade de diagnóstico precoce dos pacientes adultos com osteomalácia por serem oligo ou assintomáticos, fazendo com que os pacientes cheguem aos serviços de saúde com quadros graves de múltiplas fraturas.

4.2. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial do raquitismo e osteomalácia é feito a partir da avaliação dos marcados bioquímicos do osteometabolismo e inclui a dosagem sérica de vitamina D (sendo o metabólito utilizado a 25(OH) Vitamina D na maior parte dos casos, reservando-se a dosagem da 1,25(OH)₂-Vitamina D para casos específicos), cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, hormônio da paratireoide (PTH), transaminases (para avaliação de hepatopatias), dosagem das enzimas do fígado alanina-aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato-aminotransferase (AST/TGO), creatinina (para avaliação de nefropatias e cálculo da excreção urinária de cálcio e fósforo), ureia, potássio e gasometria venosa (para investigação das acidoses tubulares renais)⁴³. Faz parte da investigação também a dosagem urinária de cálcio, fósforo e creatinina, sódio e potássio, medida do pH e da densidade urinária e avaliação da presença de glicosúria e proteinúria^{1,44}. O Quadro 2 apresenta as alterações característica nos exames de acordo com o tipo de raquitismo/osteomalácia.

Quadro 2. Alterações laboratoriais nas diferentes causas de raquitismo e osteomalácia⁴⁵.

Causa	Cálcio sérico	Fósforo sérico	PTH	25-hidroxitamina D	Fosfatase alcalina	Excreção de fósforo	Excreção de cálcio
Deficiência de vitamina D	N ou ↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Dependente de Vitamina D (I)	↓	↓	↑	N ou ↑	↑	↑	↓
Dependente de Vitamina D (II)	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↓
Perda de fósforo	N	↓	N	N	↑ ou ↓	↑	N ou ↑
Acidose metabólica	N	↓	↑	N	N	↑	↑
Hipofosfatasia	N	N	N	N	↓	N	N



Legenda: ↓, baixo; ↑, elevado; N, normal, PTH: hormônio da paratireoide, Hipofosfatasia: deficiência da enzima fosfatase alcalina.

O Consenso Global sobre Prevenção e Manejo do Raquitismo Nutricional ⁴⁶ recomenda a classificação do status da vitamina D, com base nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (Tabela 1). Esta classificação permite o diagnóstico correto, o reconhecimento da causa e a escolha da melhor intervenção a cada indivíduo.

Tabela 1. Consenso global para definição do status de vitamina D.

Status de vitamina D	Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD)
Suficiência	acima de 20 ng/mL)
Insuficiência	12 – 20 ng/mL)
Deficiência	abaixo de 12 ng/mL)

Fonte: Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Feb;101(2):394–415. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-2175>

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 feito a partir da seguinte fórmula:

$$TRP = (1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100$$

$TRP = \{1 - [(Pu \times Crp)/(Pp \times Cru)]\} \times 100$, em que *Pu* é concentração de fósforo urinário (em mg/dL), *Crp* é concentração de creatinina plasmática (em mg/dL), *Pp* é a concentração de fósforo plasmático (em mg/dL) e *Cru* é a concentração de creatinina urinária (em mg/dL).

A fosfatúria é considerada aumentada, isto é, hiperfosfatúria, quando a TRP está abaixo de 85% em pacientes com hipofosfatemia ⁴⁷. Entretanto, alguns pacientes pediátricos com raquitismo hipofosfatêmico podem apresentar TRP inapropriadamente normal. Isto acontece por um mecanismo de compensação metabólica, quando valores muito baixos de fosfatemia desencadeiam um aumento compensatório da reabsorção tubular renal desse eletrólito para tentar normalizá-lo. Nestes casos, utiliza-se uma forma de avaliação do equilíbrio renal do fosfato mais precisa, através do cálculo da taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR). As fórmulas para o cálculo da TmP/GFR são descritas



abaixo e os valores dos intervalos normais para máximo tubular para fosfato corrigido para GFR são apresentados na Tabela 2 ⁴⁸.

-Se $TRP \leq 0,86$ (86%): $TmP/GFR = TRP \times \text{fosfato s\u00e9rico}$

-Se $TRP > 0,86$ (86%): $TmP/GFR = [(0,3 \times TRP) / (1 - (0,8 \times TRP))] \times \text{fosfato s\u00e9rico}$

Tabela 2. Intervalos para da taxa m\u00e1xima de reabsor\u00e7\u00e3o de fosfato corrigida pela taxa de filtra\u00e7\u00e3o glomerular (TmP/GFR).

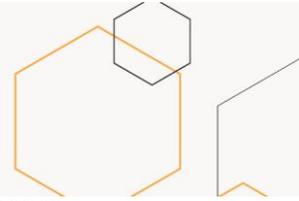
Idade	TmP/GFR Valores para ambos os sexos (mg/dL)
Rec\u00e9m-nascido	5,7 – 8,1
1 m\u00eas - 2 anos	3,6 - 5,4
2-12 anos	3,8 – 5,0
12-16 anos	3,4 – 4,6
15-25 anos	3,3 - 5,9
25-45 anos	3,09 - 4,18
45-65 anos	2,78 - 4,18
65-75 anos	2,47 - 4,18

Fonte: Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2011 Jun;18(3):R53–77. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/18/3/R53.xml>

Um aspecto que deve ser compreendido \u00e9 que concentra\u00e7\u00f5es s\u00e9ricas normais (pr\u00f3ximas ao limite inferior) de fosfato em crian\u00e7as com raquitismo nutricional podem ser observadas na fase intermedi\u00e1ria da doen\u00e7a. Esse fato decorre da intensa desmineraliza\u00e7\u00e3o \u00f3ssea provocada pelo hiperparatireoidismo secund\u00e1rio, o que provem fosfato \u00e0 circula\u00e7\u00e3o e pode elevar transitoriamente \u00e0 fosfemia. Em seguida, essas concentra\u00e7\u00f5es diminuem na fase avan\u00e7ada, devido \u00e0 manuten\u00e7\u00e3o da hiperfosfat\u00faria desencadeada pelo hiperparatireoidismo e da defici\u00eancia de absor\u00e7\u00e3o intestinal de fosfato secund\u00e1ria \u00e0 hipovitaminose D ^{49,50}.

4.3. Diagn\u00f3stico radiol\u00f3gico

A avalia\u00e7\u00e3o radiol\u00f3gica de ossos longos \u00e9 parte essencial da investiga\u00e7\u00e3o do paciente com suspeita de raquitismo e osteomal\u00e1cia. As altera\u00e7\u00f5es radiol\u00f3gicas do raquitismo s\u00e3o melhor visualizadas nas placas de crescimento dos ossos com crescimento r\u00e1pido, como ulna distal e nas met\u00e1fises dos joelhos. Os sinais iniciais s\u00e3o o alargamento das met\u00e1fises \u00f3sseas (sinal da



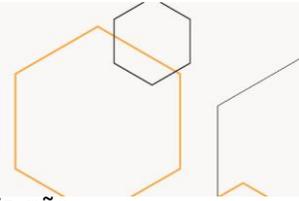
taça) e a perda da definição da zona entre a epífise e a metáfise. Com a progressão da doença, podem aparecer outros sinais como escavações, cistos e desorganização da placa de crescimento. Outras alterações são: diminuição do padrão de trabeculação óssea, rarefação óssea e corticais finas. Em quadros graves, podem ser encontradas fraturas patológicas e pseudofraturas de Looser, que são zonas com linhas radioluscentes, de 2 a 5 mm de largura, com bordas escleróticas, bilaterais e perpendiculares à margem cortical do osso e que representam fraturas de insuficiência em regiões de sobrecarga mecânica ⁴². Um aspecto diferencial é que no paciente com HLX as radiografias de ossos longos podem mostrar espessamento do osso cortical, em contraste com o adelgaçamento observado no raquitismo nutricional.

Outro sinal radiológico bastante característico, mas atualmente pouco visto, encontrado em casos mais graves e crônicos, é o rosário raquítico, observado à inspeção física e à radiografia posteroanterior do tórax. Esse sinal corresponde a lesões proeminentes em forma de contas de um rosário, sendo que cada conta representa o alargamento e edema da junção costochondral.

A osteomalácia pode apresentar-se radiograficamente com importante rarefação 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, embora também possam ser encontradas em outros ossos. 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 ⁴⁵.

4.4. Diagnóstico histomorfométrico

O exame padrão-ouro para o diagnóstico de raquitismo e osteomalácia é análise histomorfométrica óssea, com marcação por tetraciclina. Esse antibiótico é administrado em dois momentos ao paciente para se avaliar a taxa de crescimento ósseo. Ele é depositado como uma banda no local de mineralização e, como é fluorescente, pode ser visto ao microscópio. Pode-se então medir a distância entre duas bandas de tetraciclina e estimar a taxa de crescimento do osso naquele intervalo de tempo entre as duas administrações do antibiótico. O valor normal é de 1 micrometro/dia. Para o diagnóstico, deve-se caracterizar a diminuição da



distância entre as bandas de tetraciclina e o aumento importante do osteoide (matriz não mineralizada) ⁴⁵. Apesar de ser considerado padrão-ouro, a avaliação histomorfométrica é raramente empregada em função de ser um exame invasivo e de difícil acesso à sua realização, e de haver outras possibilidades diagnósticas com base em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos. Dessa forma, o exame de histomorfometria óssea é reservado para os casos de maior complexidade, nos quais não há correlação clínico-laboratorial, e com suspeita clínica importante não confirmada nos exames laboratoriais.

4.5. Diagnóstico genético

Quando os achados clínicos, bioquímicos e radiográficos sugerem o diagnóstico de HLX ou outra forma genética do raquitismo ou osteomalácia, o teste genético é recomendado ^{40,51}. Mutações no gene *PHEX* causam o aumento na síntese e diminuição na degradação do FGF-23. O excesso de FGF-23 inibe a proteína cotransportadora de sódio e fosfato nos túbulos renais proximais (NPT2a e NPT2c), causando aumento na excreção urinária de fosfato, e inibe a expressão do gene *CYP27B1*, responsável por codificar a enzima 1-alfa-hidroxilase, consequentemente, inibindo a síntese de calcitriol e a absorção intestinal de fosfato ⁵². O excesso de FGF-23 também inibe parcialmente a síntese de PTH, fazendo com que nesse tipo de raquitismo o PTH esteja próximo ou pouco acima do limite superior, diferente dos outros tipos, nos quais esse hormônio encontra-se bastante elevado.

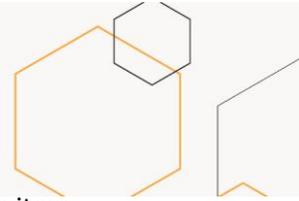
A análise genética do paciente com suspeita de HLX pode ser feita pelo sequenciamento do gene *PHEX* ou pela realização de um painel genético para raquitismos, que engloba uma série de genes associados a diferentes causas de raquitismo.

5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste PCDT pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial, radiológico e, quando aplicável, genético, de raquitismo e/ou osteomalácia, conforme o item “Diagnóstico” deste Protocolo.

O tratamento com calcitriol requer, adicionalmente, a presença de um dos seguintes critérios:



a) Crianças e adolescentes sem resposta à reposição com vitamina D2 ou D3 e cálcio (vide item Benefícios Esperados), devido a raquitismo/osteomalácia decorrente de:

- 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 dependente de FGF-23 (Fator de crescimento do fibroblasto 23) não hipercalcúrica;
- Secundário à doença hepática; ou
- Secundário a tumor produtor de FGF-23 (osteomalácia induzida por tumor);

b) Adultos com as mesmas doenças acima e com dor óssea ou fraturas que não se consolidam, ou com hipofosfatemia secundária ao medicamento.

O tratamento com burosumabe requer, adicionalmente, a presença dos seguintes critérios:

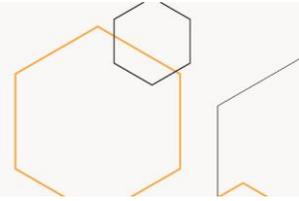
a) Pacientes pediátricos a partir de um ano de idade e adolescentes até 18 anos incompletos, com o diagnóstico de HLX.

5.2. Critérios de exclusão

Serão excluídos das abordagens medicamentosas específicas delineadas por este Protocolo os pacientes que possuem intolerância, contraindicação ou hipersensibilidade ao medicamento preconizado ou aos componentes da fórmula farmacêutica.

Para o tratamento com calcitriol, deverão ser excluídos pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalcúrico, uma vez que já podem apresentar concentrações séricas elevadas de calcitriol pelo mecanismo fisiopatológico da doença, e o uso de calcitriol pode agravar a hipercalcúria.

Com relação ao tratamento com burosumabe, estão excluídos os pacientes que apresentarem falha e algum efeito adverso grave ao iniciar o tratamento com burosumabe. Também são excluídos pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal, visto que estas condições estão associadas a um metabolismo mineral anormal⁶⁶.



6. TRATAMENTO

6.1. Tratamento não medicamentoso

Os objetivos gerais do tratamento do raquitismo, HLX e osteomalácia devem ser centrados no paciente e focar na otimização da qualidade de vida, melhora da mobilidade, redução da dor, evitar cirurgias ortopédicas e odontológicas, e minimizar o absenteísmo escolar e profissional.

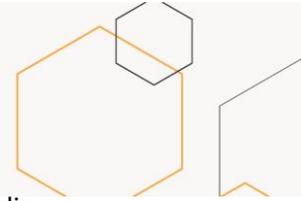
Indivíduos com raquitismo e osteomalácia, de qualquer etiologia, devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar, com pediatra, clínico geral, endocrinologista, fisioterapeuta, dentista, nutricionista, ortopedista, geneticista, nefrologista, suporte psicológico, nutricional e social e demais profissionais da saúde envolvidos no atendimento de pacientes com estas condições clínicas. Os pacientes deverão receber orientações para melhorar hábitos de vida, incluindo possivelmente a reorganização dos hábitos alimentares, exposição ao sol (desde que não haja contraindicação), cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, incentivo à atividade física e redução de estresse. Uma dieta saudável com ingestão nutricional adequada de macronutrientes, cálcio, vitamina D e fósforo é recomendada. Exercícios e fisioterapia devem ter como objetivo prevenir ou melhorar a fraqueza muscular, dores nas costas e nas articulações, rigidez e mobilidade limitada, visando a força muscular, estabilidade central, amplitude articular e mobilidade geral ^{10,12,40,51}.

Adicionalmente, deve-se dar enfoque para orientações nutricionais, aconselhamento genético em caso de suspeita ou diagnóstico confirmado de raquitismo genéticos, de acordo com a disponibilidade, além de apresentar a Política Nacional de Saúde Bucal para prevenção, tratamento ou acompanhamento de pacientes com alterações bucais decorrentes de raquitismos e osteomalácia, incluindo especialmente a HLX, na qual o risco de abscessos dentários é maior.

6.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento do raquitismo depende da causa subjacente.

No caso de raquitismo nutricional (carencial), o tratamento em seu contexto maior deve focar no reconhecimento e no tratamento dos fatores que levaram à doença, e o tratamento medicamentoso baseia-se na administração de vitamina D₂ (ergocalciferol) ou D₃ (colecalfiferol) e cálcio ⁴⁴. Suplementação das necessidades fisiológicas de vitamina D₂ ou D₃ está recomendada

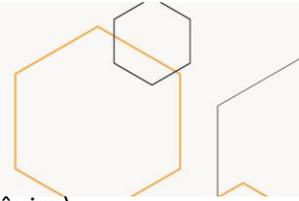


para crianças a partir de 1 a 2 meses de vida até a adolescência na dose de 400 UI por dia no primeiro ano de vida e 600 UI por dia após o primeiro ano de vida, com o objetivo de prevenção da deficiência vitamínica ⁵³. Pacientes com deficiência de vitamina D também devem receber suplementação adequada de cálcio, pelo menos 500 mg/dia de cálcio elementar ⁴⁶. Em situações onde a ingestão de cálcio é insuficiente, a suplementação da dieta com esse elemento também já se demonstrou ser eficaz em diminuir achados radiológicos compatíveis com raquitismo ⁵⁴.

A suplementação de vitamina D e cálcio parece alcançar benefícios para evitar fraturas vertebrais e não vertebrais ⁵⁵. Esses efeitos protetores foram mais pronunciados em pacientes com baixos níveis basais de 25-OH vitamina D (< 10-12 ng/mL) e em uma população de lares de idosos ⁵⁶. Pacientes idosos utilizando 700 a 800 UI/dia de vitamina D2 ou D3 oral, com ou sem suplementação de cálcio, apresentaram uma redução significativa de 26% no risco de sofrer uma fratura de quadril e uma redução significativa de 23% no risco de sofrer qualquer fratura não vertebral quando comparado ao uso de cálcio sozinho ou placebo ⁵⁷.

O tratamento do raquitismo carencial avaliado em um estudo controlado randomizado (ECR) na Turquia e Índia comparou o uso de 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 níveis séricos de cálcio e fosfatase alcalina melhores que os dois tratamentos separados ^{58,59}. Entretanto, os grupos que receberam cálcio ou vitamina D isoladamente apresentaram melhora nos níveis de fosfatase alcalina e nas alterações radiológicas na avaliação pré e pós tratamento ⁵⁸. Por outro lado, um ECR de crianças com raquitismo na Nigéria, comparando o tratamento com vitamina D, cálcio ou a combinação de ambos encontrou que as crianças que receberam cálcio e tratamento combinado apresentaram os melhores resultados. Isto é, houve 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 ⁶⁰. A adição de vitamina D (50.000 UI por mês) à reposição de cálcio (aproximadamente 938 mg, dividida em duas vezes ao dia) demonstrou tendência de melhora dos resultados radiológicos e laboratoriais (67% no grupo randomizado para vitamina D vs. 44% no grupo placebo, P = 0,06) em crianças com raquitismo ⁶¹.

O uso da forma ativa da vitamina D, calcitriol, é restrito àquelas situações nas quais sua síntese ou ação estão comprometidos. Nos pacientes com raquitismo resistente à vitamina D as doses necessárias e a resposta ao tratamento são menos previsíveis, uma vez que depende do grau de resistência do receptor. Pacientes com raquitismos hipofosfatêmicos decorrente do excesso de



FGF-23 (HLX, raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, osteomalácia oncogênica) devem ser tratados com calcitriol, uma vez que há inibição da síntese de calcitriol pelo FGF-23, exceto nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria, para os quais está contraindicado ⁶².

Até 2018, os pacientes com HLX tinham como tratamento padrão a reposição de fosfato e calcitriol, denominado tratamento convencional. Atualmente, as evidências científicas mostram que o tratamento de eleição para pacientes pediátricos, com HLX a partir de 12 meses de idade, deve ser o burosumabe. Foram demonstrados benefícios na melhora dos sinais clínicos e radiológicos de raquitismo em crianças, das dores ósseas crônicas, da fraqueza muscular, da mobilidade e do crescimento com tratamento com burosumabe em relação ao tratamento convencional ⁶³⁻⁶⁵.

Na osteomalácia, o objetivo maior do tratamento também é a correção da sua causa básica, quando possível. Concomitantemente, devem ser corrigidos os distúrbios metabólicos decorrentes, hipocalcemia e hipofosfatemia. O tratamento, tanto da causa quanto das alterações osteometabólicas, varia conforme o mecanismo responsável pela osteomalácia ⁴⁵:

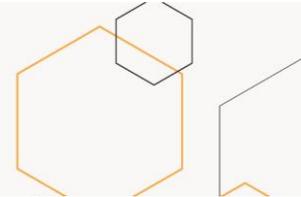
- Osteomalácia induzida por medicamentos: suspensão dos medicamentos e reavaliação do uso de substitutos para tratar a doença de base;
- Osteomalácia por deficiência de vitamina D: suplementação com vitamina D₂ ou D₃;
- Osteomalácia induzida por tumor: localização e exérese do tumor; quando não se identifica o tumor ou o enquanto o tumor não é ressecável, manter o tratamento com calcitriol e fósforo.

Diversos estudos têm demonstrado que a reposição de vitamina D₂ ou D₃ em pacientes com deficiência de vitamina D corrige as alterações do metabolismo ósseo, melhora os sintomas e a força muscular ³ e reduz o número de quedas, que é uma causa importante de fraturas.

7. FÁRMACOS

As apresentações de cálcio, vitamina D₃ (colecalfiferol) e calcitriol disponíveis no Brasil são:

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg (corresponde a 500 mg de cálcio elementar);



- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio elementar + 200 UI de D₃;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio elementar + 400 UI de D₃;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio elementar + 400 UI de D₃.
- Fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio + 400 UI.
- Calcitriol: cápsulas de 0,250 microgramas.

O burosumabe (anticorpo monoclonal anti-FGF-23), autorizado para pacientes com HLX tem as seguintes apresentações:

Burosumabe: solução injetável de 10 mg/mL, 20 mg/mL ou 30 mg/mL ⁶⁶.

No Brasil não há preparações comerciais de fosfato prontas, sendo necessário que sejam manipuladas em farmácias especializadas. A formulação pode ser prescrita em solução fosfatada ou em cápsulas, cujas fórmulas mais utilizadas são apresentadas nos Quadros 3 e 4.

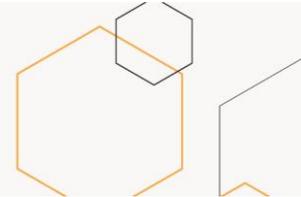
Quadro 3. Fórmula da solução fosfatada (15 mg de fósforo elementar por mL de solução) ⁶⁷.

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	QSP 1.000 mL

QSP = quantidade suficiente para

Quadro 4. Fórmula de cápsula de fósforo (cada cápsula = 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 cápsula

QSP = quantidade suficiente para

7.1. Esquemas de administração

- **Vitamina D₂/D₃**: para crianças com raquitismo por deficiência de vitamina D, a recomendação atual de tratamento é sugerida segundo a faixa etária, conforme descrito na Tabela 3⁴⁶.

Tabela 3. Doses de Vitamina D₂/D₃ no tratamento do raquitismo nutricional

Idade	Dose diária por 90 dias	Em dose única	Dose de manutenção
< 3 meses	2.000 UI	---	400 UI
3–12 meses	2.000 UI	50.000 UI	400 UI
>12 meses – 12 anos	3.000–6.000 UI	150.000 UI	600 UI
>12 anos	6.000 UI	300.000 UI	600 UI

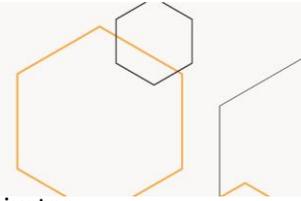
Fonte: Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2016 Feb;101(2):394–415. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-2175>

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**: é o metabólito ativo da vitamina D. É produzido nos rins a partir de seu precursor, o 25-hidroxicolecalciferol.

A dose inicial de calcitriol para o raquitismo dependente de vitamina D (tipo I) é de 0,01 mcg/kg por dia para crianças com peso menor que 10 kg e 0,02 mcg/kg por dia 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 resistente à vitamina D (dependente 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 e podem chegar a posologias bem elevadas de calcitriol, de acordo com o grau de resistência do receptor de vitamina D. Em pacientes com doença hepática grave, na qual não síntese de calcidiol está



comprometida, pode-se iniciar o calcitriol com doses de 0,01 a 0,02 mcg/kg por dia, com ajustes baseados na resposta clínica e laboratorial.

Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário ao excesso de FGF-23, a dose recomendada de calcitriol é de 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias⁶⁷. Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria não devem receber calcitriol, pois já apresentam esses níveis elevados¹⁶.

- **Preparações de cálcio:** a administração de 500 mg por dia de cálcio elementar, seja na forma de ingestão dietética ou de suplemento, deve ser prescrita junto à reposição de vitamina D no tratamento do raquitismo nutricional, independentemente da idade ou do peso do paciente pediátrico⁴⁶.

-Carbonato de cálcio: comprimido revestido de 1.250 mg de carbonato de cálcio (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) indicado para o tratamento e prevenção da osteoporose; complementação das necessidades de cálcio no organismo, em estados deficientes e para o tratamento de hipocalcemia. A dose recomendada em bula é de um comprimido por dia para crianças e adultos, sendo que corresponde a 100% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) para crianças de 1 a 3 anos; a 83% da IDR para crianças de 4 a 6 anos; a 71% da IDR para crianças de 7 a 10 anos e a 50% da IDR para adultos⁶⁸.

- **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. Em adolescentes na fase final do crescimento e em adultos, a dose é mais baixa, em torno de 20 mg/kg por dia. Deve-se iniciar com doses mais baixas e promover um aumento gradativo de acordo com a resposta clínica e laboratorial (dosagem de PTH e da fosfatase alcalina). Importante lembrar que, no caso de raquitismo hipofosfatêmico associado a excesso de FGF-23, não se deve tentar normalizar a fosfatemia, pois a perda urinária excessiva de fosfato se mantém. O uso excessivo de fosfato pode desencadear hiperparatireoidismo secundário e até terciário (funcionamento autônomo das paratireoides). O fósforo deve ser administrado de quatro a seis vezes por dia para pacientes com a forma de raquitismo mencionada acima, com intervalo de cerca de 1 a 2 horas entre a administração do fosfato e a ingestão de leite¹⁵.

- **Burosumabe:** pode ser prescrito para pacientes pediátricos a partir de um ano de idade e adolescentes até 18 anos incompletos. O tratamento convencional com reposição de fosfato e calcitriol deve ser interrompido sete a dez dias antes do início do burosumabe. Para pacientes com peso inferior a 10 kg, a dose inicial do burosumabe é 1 mg/kg de peso corporal,



administrado por via subcutânea a cada duas semanas. Para pacientes com peso superior a 10 kg, o regime de dose inicial recomendado é de 0,8 mg/kg do peso corporal, a cada duas semanas. Deve-se respeitar a dose máxima de 90 mg. No caso de não se atingir a normalização da fosfatemia, seguir o cronograma de ajuste da dose descrito nas Tabelas 4 e 5 para manter o fósforo sérico dentro do intervalo de referência para a idade. Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo normal, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico no período de 4 semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo normal para poder reiniciar o tratamento com burosumabe⁶⁶. Não é necessário que o paciente tenha passado por algum tratamento prévio para iniciar o uso de burosumabe, pois para este grupo específico o uso de burosumabe é o tratamento de primeira linha. Destaca-se que os tratamentos convencionais (reposição de fosfato e calcitriol) e com terapia alvo (burosumabe) são excludentes, devendo-se suspender calcitriol e fosfato e aguardar uma semana para iniciar o tratamento com burosumabe.

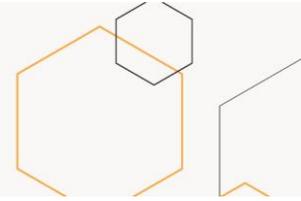
Tabela 4. Cronograma de dose pediátrica para aumento de dose em etapas para pacientes que pesam mais de 10 kg.

Peso corporal (kg)	Dose de início (mg)	Primeiro aumento de dose (mg)	Segundo aumento de dose (mg)
10-14	10	15	20
15-18	10	20	30
19-31	20	30	40
32-43	30	40	60
44-56	40	60	80
57-68	50	70	90
69-80	60	90	90
81-93	70	90	90
94-105	80	90	90
106 ou maior	90	90	90

Fonte: Bula do medicamento burosumabe (Crysvita®)⁶⁶.

Tabela 5. Cronograma posológico pediátrico para reinício da terapia para pacientes que pesam mais de 10 kg.

Dose anterior (mg)	Dose de reinício (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20



50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

Fonte: Bula do medicamento burosumabe (Crysvita®) ⁶⁶.

7.2. 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.

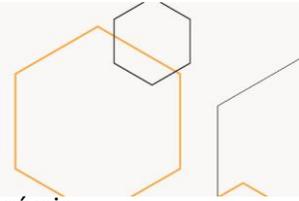
Nos pacientes que apresentam indicação para o uso de calcitriol, o tratamento deve ser mantido até o término do crescimento dos adolescentes. Na fase adulta, esses pacientes devem ser tratados se apresentarem sintomas de dor óssea ou fraturas que não consolidam.

Os pacientes com raquitismo, HLX e osteomalácia precisam ser avaliados quanto à necessidade de reposição de cálcio e fósforo ao longo da vida.

O tratamento com burosumabe deve ser mantido até o paciente completar 18 anos de idade, conforme decisão de incorporação do medicamento no SUS ⁶⁹. Pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo ou em caso de falha ao tratamento com o burosumabe. Nestes casos, os pacientes voltam a fazer o uso do tratamento convencional com reposição de fosfato e calcitriol. Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo normal, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico no período de quatro semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo normal para poder reiniciar o tratamento com burosumabe ⁶⁶.

7.3. 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 convencional das formas fosfopênicas de raquitismo promove 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 convencional não restaura totalmente o ritmo de crescimento. As deformidades ósseas secundárias podem ser prevenidas e algumas vezes corrigidas com esse tratamento ⁶⁷.

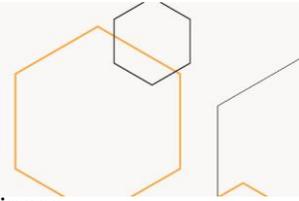
8. MONITORAMENTO

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 quatro semanas após o início do tratamento, objetivando-se avaliar 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 hipercalcúria. O calcitriol apresenta taxas mais elevadas dessas complicações, por isso o monitoramento deve ser mais rigoroso. Nos casos de intoxicação ou na presença de efeitos de superdosagem, o medicamento deve ser suspenso ou ter sua dose reduzida.

A reposição de fósforo pode apresentar efeitos adversos 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 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 essas doenças

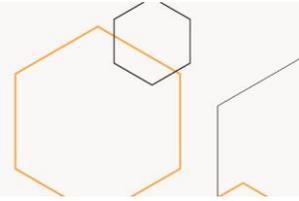


e ao seu tratamento incluem o hiperparatireoidismo secundário e terciário e a nefrocalcinose, relacionadas ao uso de dose excessiva de fósforo com hipocalcemia secundária que estimula a secreção de PTH. Por essas razões, os pacientes devem ser avaliados trimestralmente por meio de exame clínico e dosagens 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 ⁶⁷. Se o paciente apresentar hiperparatireoidismo terciário ou nefrocalcinose, deve ser avaliado para o controle dessas complicações.

O monitoramento do uso de burosumabe em crianças e adolescentes deve ser realizado a cada 6 ou 12 meses, com dosagem dos níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio e radiografias. Destaca-se a necessidade de suspender o uso de calcitriol e fosfato em torno de 7 a 10 dias antes de iniciar o tratamento com burosumabe. Os principais efeitos adversos do tratamento com burosumabe são: febre, reação no local da injeção, tosse, vômito, dor nas extremidades, dor de cabeça, dor nas costas, abscesso dentário, cáries dentárias, diarreia, diminuição da vitamina D, constipação, erupção cutânea, náusea, tonturas, síndrome das pernas inquietas, espasmos musculares e fósforo sérico aumentado (podendo ser associado com maior risco de nefrocalcinose) ⁶⁶. Sendo assim, para pacientes que já estão usando o burosumabe, pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com diagnóstico de raquitismo e osteomalácia devem ser tratados de acordo com o tratamento preconizado (ver em 7.2 TEMPO DE TRATAMENTO) enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente, e reavaliados com 6 meses após o início do tratamento e depois anualmente, a depender das condições clínicas e necessidades do paciente.



10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das prescrições 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.

O tratamento do raquitismo e osteomalácia deve ser feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade.

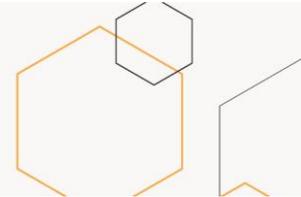
Para o teste genético da HLX, estão disponíveis os seguintes exames, conforme procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS: 02.02.10.011-1 - identificação de mutação por sequenciamento por Amplicon até 500 pares de bases e 02.02.10.007-3 - análise de DNA por MLPA. Esses exames devem ser feitos dentro da avaliação clínica de doenças raras, em estabelecimentos habilitados.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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.

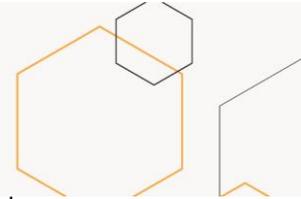
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. Indian J Med Res [Internet]. 2020;152(4):356. Available from: <http://www.ijmr.org.in/text.asp?2020/152/4/356/305158>
2. Chan JC, Roth KS. Hypophosphatemic Rickets [internet] [Internet]. Medscape. 2020.



Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/922305-overview>

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
4. Mechica JB. Raquitismo e osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 1999 Dec;43(6):457–66. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600012&lng=pt&tlng=pt
5. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:25–37.
6. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018 Apr 9;19(2):223–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-017-0323-8>
7. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Aguiar FB de, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2013 Sep;59(5):495–506. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423013001504>
8. Edis Z, Haj Bloukh S. Vitamin D Deficiency: Main Factors Affecting The Serum 25-Hydroxyvitamin D ([25(OH)D]) Status And Treatment Options. 2016 Jan;2348–6848.
9. Naeem Z. Vitamin d deficiency- an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010 Jan;4(1):V–VI.
10. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Dec 21;3(1):17101. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp2017101>
11. Filho H de M, Castro LCG de, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):802–13.
12. World Health Organization. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1259910/retrieve>
13. JA L, E C, LG. R. Metabolic bone disease. In: *Endocrinology*. 2008. p. 1269–310.
14. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: Not a Disease of the Past - American Family Physician. 2006 *Am Acad Fam Physicians*. 2006;74:619-26(4):629–30.
15. de Menezes Filho H, de Castro LC DD. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):802–13.
16. Bastepe M, H. J. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):171–80.
17. de la Cerda-Ojeda F, González-Rodríguez JD, Madariaga L, Martínez-Díaz-Guerra G, Matoses-Ruipérez ML. Hypophosphataemic Rickets: Similar Phenotype of Different Diseases. *Adv Ther* [Internet]. 2020 May 31;37(S2):80–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-019-01182-3>

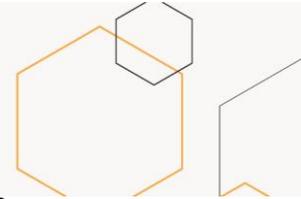


18. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2021 Jan 5;108(1):128–42. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00223-020-00691-6>
19. Eswarakumar AS, Ma NS, Ward LM, Backeljauw P, Wasserman H, Weber DR, et al. Long-Term Follow-up of Hypophosphatemic Bone Disease Associated With Elemental Formula Use: Sustained Correction of Bone Disease After Formula Change or Phosphate Supplementation. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2020 Oct 15;59(12):1080–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922820941097>
20. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc* [Internet]. 2019 Jul 1;3(7):1321–34. Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/3/7/1321/5485630>
21. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int* [Internet]. 2021 Jan 24;32(1):7–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-020-05548-0>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S, Saúde D de G e I de T e I em. Relatório de recomendação, nº 594. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. 2021.
23. OrphaNet. Hipofosfatemia ligada ao X [Internet]. 2019.
24. Moreira CA, Costa TMRL, Marques JVO, Sylvestre L, Almeida ACR, Maluf EMCP, et al. Prevalence and clinical characteristics of X-linked hypophosphatemia in Paraná, southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Oct 9;64(6):796–802. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972020005007205&lng=en&nrm=iso
25. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(6):639–45.
26. Cohen A, Drake MT. Epidemiology and etiology of osteomalacia [Internet]. UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-osteomalacia?search=osteomalacia&topicRef=2040&source=see_link#H3169360
27. Mechica JB. Raquitismo e osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 1999;43(6). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000600012>
28. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Osteoporosis and Sarcopenia. *Osteoporos Sarcopenia* [Internet]. 2018;4(4):119–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2018.12.001>
29. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor - Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6>
30. Scheinman SJ, Carpenter T. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia [Internet]. UpToDate. 2021. Available from:

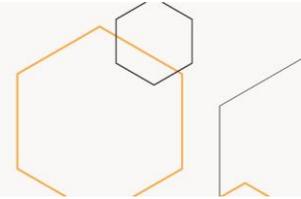


https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=osteomalacia&source=search_result&selectedTitle=4~143&usage_type=default&display_rank=4#H22

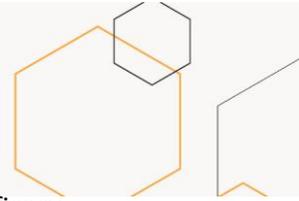
31. Linhares ER. Effect of nutrition on vitamin D status : studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *2018;(May):625–30.*
32. SARAIVA GL, CENDOROGLO MS, RAMOS LR, ARAÚJO LMQ, VIEIRA JGH, MAEDA SS, et al. Prevalência da Deficiência, Insuficiência de Vitamina D e Hiperparatireoidismo Secundário em Idosos Institucionalizados e Moradores na Comunidade da Cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(3):437–42.
33. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hypovitaminosis D in Hypoalbuminemic Is Less Intense than in Normoalbuminemic Patients. *2004;24(1):47–53.*
34. 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. *Endocr.* 2008;33:95–100.
35. Silva BCC, Rgos BMC, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. *2008;482–8.*
36. Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Corrêa M de P, et al. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil. *Dermatoendocrinol [Internet].* 2013 Jan 27;5(1):211–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/derm.24476>
37. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LMQ, Vieira JGH, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population ~ o Paulo (23 o 34 ' S), Brazil in the city of Sa. *Osteoporos Int.* 2005;16:1649–54.
38. Arantes HP, Kulak CAM, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int [Internet].* 2013 Oct 30;24(10):2707–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-013-2366-x>
39. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Ministério. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de tecnologias em S, editor. Brasília, DF; 2016. 96p.
40. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol [Internet].* 2019 Jul 8;15(7):435–55. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41581-019-0152-5>
41. Macedo LC de, Soardi FC, Ananias N, Belangero VMS, Rigatto SZP, De-Mello MP, et al. Mutations in the vitamin D receptor gene in four patients with hereditary 1,25-



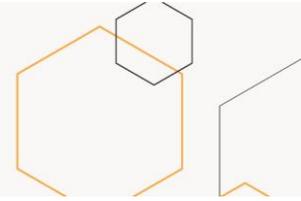
- dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2008 Nov;52(8):1244–51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000800007&lng=en&tlng=en
42. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet*. 2014;383(9929):1665–76.
 43. Lorenzo JA, Canalis E RL. Metabolic bone disease. In: *Endocrinology*. 2008. p. 1269–310.
 44. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Meremikwu MM. Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Apr 17; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012581.pub2>
 45. Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia [Internet]. *UpToDate*. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-osteomalacia?search=Osteomalacia&source=search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=default&display_rank=1#H1318839684
 46. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Feb;101(2):394–415. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-2175>
 47. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002;6(3):183–90.
 48. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2011 Jun;18(3):R53–77. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/18/3/R53.xml>
 49. Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* [Internet]. 2013 Nov 2;74(5):552–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/pr2013139>
 50. Z B. The relationship of hypocalcemic convulsions related to nutritional rickets with age, gender, season, and serum phosphorus levels. *Neurosci*. 2007;12(4):302–5.
 51. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Mar 19;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.641543/full>
 52. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Dec 26;14(1):58. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1014-8>
 53. Wagner C, Greer F. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–52.



54. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Zoakah AI PJ. Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone*. 2012;50(5):1074–80.
55. Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 May 27;64(4):462–78. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972020005003202&lng=en&nrm=iso
56. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug;370(9588):657–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607613427>
57. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. *JAMA* [Internet]. 2005 May 11;293(18):2257. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.18.2257>
58. Kutluk G, Cetinkaya F BM. 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;59(2):127–33.
59. Aggarwal V, Seth A, Marwaha RK, Sharma B, Sonkar P, Singh S AS. Management of nutritional rickets in Indian children: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2013;59(2):127–33.
60. 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.
61. Thacher TD, Fischer PR PJ. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014;99(9):807–11.
62. 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* [Internet]. 1992;62(2):176–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/187029>
63. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Jun;393(10189):2416–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619306543>
64. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 May 24;378(21):1987–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714641>



65. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Mar;7(3):189–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858718303383>
66. Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento: Crysvida® (burosumabe). [Internet]. Anvisa. 2019. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351011667202031/?substancia=26479>
67. de Menezes Filho HC CP. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. Projeto Diretrizes [Internet]. [Internet]. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2004. Available from: http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/29-RaquitisH.pdf.2004
68. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento: OS-CAL® 500 (carbonato de cálcio). 2020.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S, Saúde D de G e I de T e I em. PORTARIA SCTIE/MS Nº 1, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2021. Torna pública a decisão de incorporar o burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e não incorporar o bu [Internet]. 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210222_Portaria_01.pdf



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CALCITRIOL E BUROSUMABE

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, da osteomalácia e do medicamento burosumabe, indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

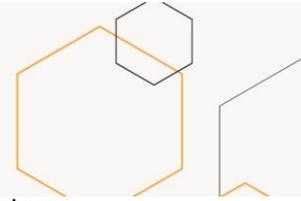
Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve)

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 para o calcitriol são os seguintes: aumento dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, 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;

- o calcitriol é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- os efeitos colaterais relatados em mais de 10% dos pacientes pediátricos tratados com burosumabe são os seguintes: febre, reação no local da injeção, tosse, vômito, dor nas extremidades, dor de cabeça, abscesso dentário, cáries dentárias, diarreia, diminuição da vitamina D, constipação, erupção cutânea, náusea e tonturas.
- o burosumabe é contraindicado nas seguintes situações: em uso concomitante com fosfato oral e/ou análogos ativos da vitamina D (por exemplo, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol), devido ao risco de hiperfosfatemia; quando o fósforo sérico está dentro ou acima da faixa normal para a idade; em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal, porque essas condições estão associadas a um metabolismo mineral anormal.
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

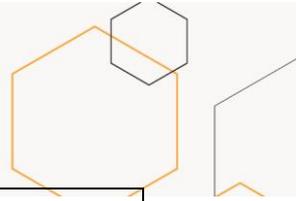
() Sim () Não

Meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

() Calcitriol

() Burosumabe

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: _____



APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização do PCDT de Raquitismo e Osteomalácia iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) a partir da incorporação do burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)⁶⁹. Assim, a nova versão do PCDT deveria trazer informações mais detalhadas acerca da HLX. A definição de escopo ocorreu em dois momentos: as reuniões de pré-escopo e escopo foram realizadas virtualmente, no dia 14/06/2021 e 05/04/2021. Os trabalhos foram conduzidos tendo como base o PCDT atual (Portaria SAS/MS nº 451, de 29 de abril de 2016) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Ficou estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS, não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

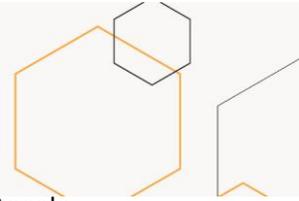
2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), participaram do desenvolvimento deste protocolo, metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema.

Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

3. Buscas da evidência e recomendações

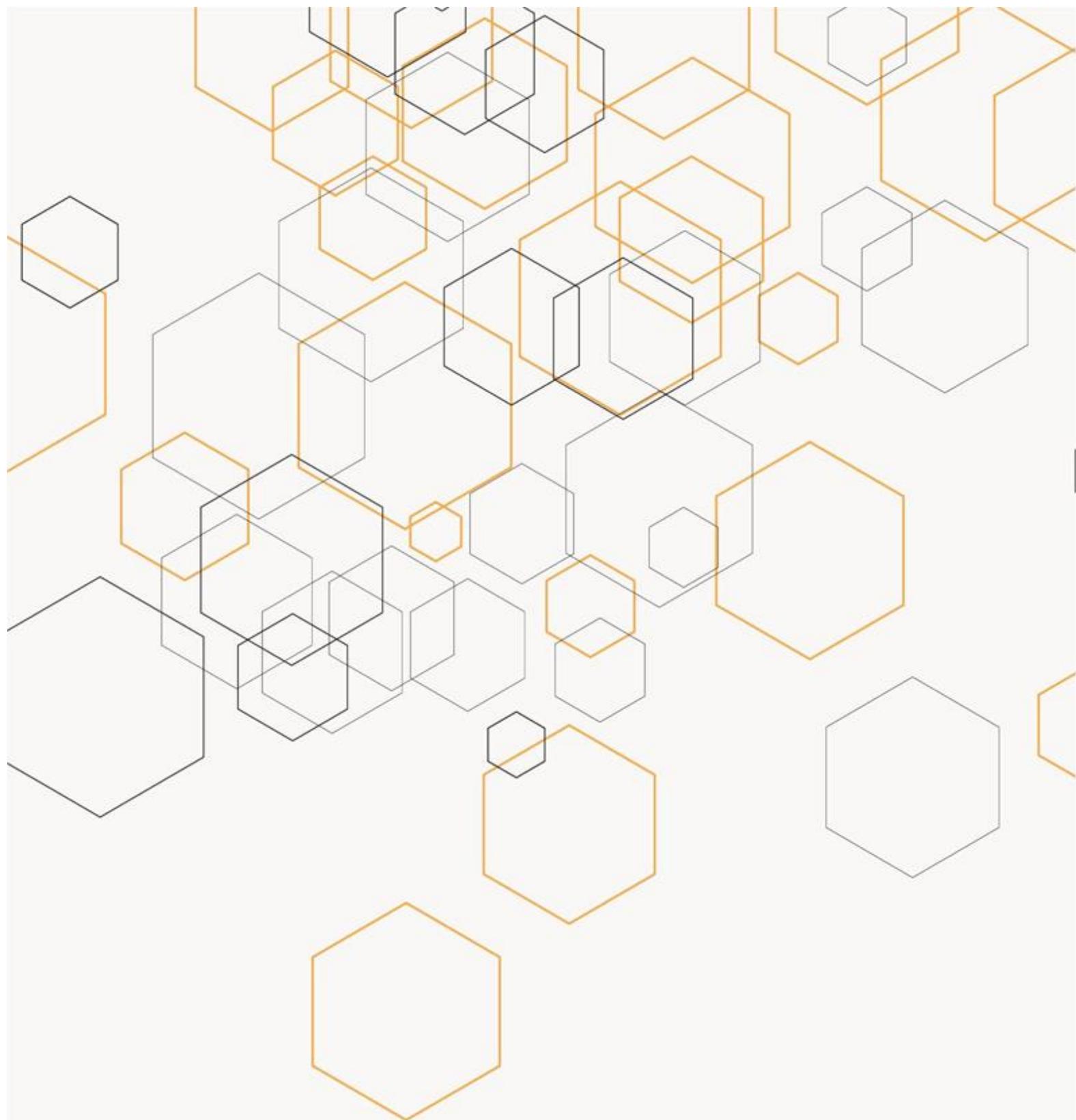
Em 16 e 23 de agosto de 2021, foram feitas reuniões para definição das perguntas de pesquisa levantadas em reunião de escopo que subsidiariam a escrita do texto do PCDT.



O processo de atualização deste documento utilizou como base a versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia, no âmbito do SUS (Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016), o qual manteve sua estrutura metodológica.

A Portaria SCTIE-MS Nº 1, de 19 de fevereiro de 2021 tornou pública a decisão de incorporar o burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e não incorporar o burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos, no âmbito do SUS. Deste modo, o medicamento encontra-se incluso neste PCDT. Neste sentido, foram utilizadas as buscas de evidência, resultados e referências do Relatório de Recomendação Nº 594, de fevereiro de 2021, disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HLX_HMV.pdf.

Por fim, foram consideradas diretrizes nacionais e internacionais sobre a temática para a atualização das informações pertinentes.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL