

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Distúrbio Mineral Ósseo

Nº 246
Outubro/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – 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.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, 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 e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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 da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distúrbio Mineral Ósseo foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 49^a Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distúrbio Mineral Ósseo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 5 e 6 de outubro de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 05/11/2016 e 24/11/2016. Foram recebidas 144 contribuições, referentes ao PCDT de Distúrbio Mineral Ósseo. Dentre as 144 contribuições, 139 foram recebidas de pessoa física e 5 de pessoas jurídicas (Empresas, sociedade médica e associação de pacientes).

Em sua maioria o PCDT foi considerado como muito bom (52,8% das contribuições), bom (25%), regular (14,6%). Uma menor parcela dos participantes classificou o PCDT como ruim ou muito ruim (7,6%).

A maior parte dos participantes da consulta pública foi da região Sudeste (80%), Centro-Oeste (8%), seguidos da região Sul e Nordeste (cada uma com 6% de participação) com uma predominância de participantes (pessoa-física) com faixa etária acima de 40 anos (52% contra 48 % de participantes entre 18 e 39 anos).

Os principais pontos tratados nas contribuições da consulta pública referiam-se aos critérios de indicação do medicamento cinacalcete. Neste sentido, o critério de indicação foi alterado



acrescentando-se os casos em que o paciente apresente níveis séricos de PTH entre 600 a 800 pg/mL e que haja a ocorrência de uma das seguintes condições: nos casos em que há fósforo sérico persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em pelo menos três medidas consecutivas mensais e com níveis séricos de cálcio acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método); Cálcio sérico persistentemente elevado apesar do uso apropriado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L. ou ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em pelo menos duas ou três medidas consecutivas mensais. O texto sofreu alterações acatando-se em partes, as sugestões enviadas a respeito das indicações do sevelamer, calcitriol, paracacitol e DFO.

Após a consulta pública, o quelante de fósforo hidróxido de alumínio foi excluído do PCDT devido aos riscos de toxicidade pelo alumínio incluindo doença óssea adinâmica e osteomalácia, anemia e encefalopatia da diálise. Devido a baixa utilização do alfacalcidol no Brasil e a disponibilização de calcitriol e, mais recentemente, do paricalcitol, ambos efetivos no tratamento dos DMO este medicamento foi excluído do PCDT. Devido à necessidade de contemplar populações pediátricas foram inseridas algumas recomendações para a esta faixa etária.

DELIBERAÇÃO FINAL

Ao 1º (primeiro) dia do mês de dezembro de 2016, membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Distúrbio Mineral Ósseo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 228/2016.



DECISÃO

PORTARIA Nº 801, DE 25 DE ABRIL DE 2017

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas TGP do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica.

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

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Relatório de Recomendação no 246, de outubro de 2016, e o Registro de Deliberação no 228, de 1º de dezembro de 2016, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do distúrbio mineral ósseo na doença renal crônica.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a condição em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Ficam revogadas a Portaria no 69/SAS/MS, de 11 de fevereiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 30, de 12 de fevereiro de 2010, seção 1, páginas 75, e a Portaria no 225/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 35.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para elaborar este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), foram consultados e atualizados os textos de dois PCDTs previamente elaborados: “Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica” e “Osteodistrofia Renal”. Esses dois PCDTs foram então condensados em um único documento denominado “Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica”.

Para a atualização e a elaboração deste PCDT, foram realizadas três buscas no dia 27/12/2015 na base de dados MEDLINE/PubMed com os seguintes termos do MeSH (*Medical Subject Heading Database*): "Hyperphosphatemia", "Hyperparathyroidism, Secondary", "Renal Osteodystrophy", "Kidney Failure, Chronic", "Renal Insufficiency, Chronic", "Renal Dialysis". A primeira busca foi realizada com as palavras-chave "Hyperphosphatemia" AND "Kidney Failure, Chronic" OR "Renal Insufficiency, Chronic", com os filtros metanálise, revisão sistemática, humanos. Nesta busca, foram localizados 426 estudos. Dentre estes, 11 foram utilizados neste PCDT. A segunda busca foi realizada com a palavra-chave "Hyperparathyroidism, Secondary" com os mesmos filtros da anterior, tendo sido localizados 59 estudos. Destes, cinco estudos adicionais foram utilizados na elaboração deste PCDT. Uma terceira busca com a palavra-chave “Renal Osteodystrophy” com os mesmos filtros das anteriores foi realizada, sendo localizados 40 estudos, porém nenhum estudo adicional foi incluído.

Foram também realizadas duas buscas na biblioteca Cochrane. A primeira delas utilizou a estratégia “mineral and metabolism and disorder and chronic and kidney and disease” e localizou 79 revisões completas, sendo que sete delas foram utilizadas na elaboração deste PCDT. A segunda busca, utilizando a estratégia “chronic and kidney and disease and hyperphosphatemia” localizou cinco revisões completas, mas nenhuma revisão adicional foi incluída.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, que avaliaram 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. Além das revisões sistemáticas e metanálises, foram também avaliados ensaios clínicos randomizados incluídos nesses estudos sempre que sua discussão fosse relevante para o PCDT.

Além disso, foram consultadas outras fontes, como o relatório de recomendação “Cinacalcete e paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal (HPTS), em diálise e refratários à terapia convencional” elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) (utilizado como base das recomendações de uso do paricalcitol e cinacalcete), a base de dados *UpToDate* versão 22.0, além de consensos e recomendações de sociedades de nefrologia nacionais e internacionais.

2. INTRODUÇÃO



Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO) que ocorrem na doença renal crônica (DRC) são frequentes e caracterizam-se pela presença de alterações dos níveis séricos de cálcio, fósforo, vitamina D e hormônio da paratireoide (PTH), de anormalidades ósseas (remodelação, mineralização e volume ósseo) e/ou da presença de calcificações extraesqueléticas (1). As anormalidades do metabolismo mineral e ósseo da DRC podem contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular, calcificação vascular e mortalidade (1-4). O termo osteodistrofia renal tem sido reservado para a descrição histomorfométricas das alterações ósseas secundárias as alterações metabólicas que ocorrem no curso da DRC (1, 5). Por ainda ser denominada na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) como osteodistrofia renal, esse termo será usado como sinônimo de doença do metabolismo ósseo associada à DRC em parte deste protocolo, podendo refletir todo o espectro dessa doença e não somente o achado histológico.

As alterações no metabolismo mineral e ósseo são observadas nos estágios iniciais da DRC e progridem com o declínio da função renal. Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, PTH e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores e o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC, o qual resulta de uma resposta adaptativa às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal. Retenção de fósforo, hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis séricos de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH são todos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do HPTS da DRC (6).

A retenção de fósforo é um dos principais fatores implicados no desenvolvimento das anormalidades do DMO-DRC e do HPTS. A retenção de fósforo ocorre por uma diminuição da sua depuração na DRC, no entanto, em função do aumento compensatório da secreção de PTH e FGF-23 e do consequente aumento da excreção renal de fósforo, a sua concentração plasmática geralmente encontra-se dentro dos limites da normalidade nos estágios iniciais da DRC. Entretanto, nos estágios mais avançados da DRC (quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 20-25 mL/min) o aumento desses hormônios não consegue mais compensar a retenção de fósforo e a hiperfosfatemia é observada (1,7-9). Importante salientar que essas alterações do metabolismo mineral e ósseo ocorrem precocemente no curso da DRC, tanto que níveis séricos elevados de PTH podem ser observados quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 mL/min, ou seja, no estágio 3 da DRC (10) (consultar Tabela 1 para a classificação da DRC conforme a taxa de filtração glomerular).

Deficiência de calcitriol é outro importante mecanismo envolvido na progressão do HPTS. O aumento na concentração sérica do FGF-23 e a hiperfosfatemia parecem ser as principais alterações que levam à deficiência de calcitriol, mais do que a perda de massa renal funcionante. Tanto o FGF-23 como a hiperfosfatemia inibem a enzima 1-alfa-hidroxilase renal, responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D em calcitriol, o metabólito ativo da vitamina D. A redução da síntese de calcitriol causa menor absorção intestinal de cálcio, favorecendo a hipocalcemia, que, por sua vez, estimula a secreção e a síntese de PTH. Além disso, o calcitriol apresenta um efeito inibitório na glândula da paratireoide via receptor de



vitamina D (VDR). Dessa forma, deficiência de calcitriol acarreta também menor inibição da síntese de PTH levando a um aumento da secreção desse hormônio.

Com a progressão da DRC, o HPTS torna-se mais grave, com desenvolvimento de hiperplasia e hipertrofia das glândulas paratireoides e, por fim, transformação adenomatosa. Nestes estágios mais avançados, alguns pacientes com HPTS tornam-se refratários ao tratamento clínico e necessitam realizar paratireoidectomia (6).

Tabela 1. Classificação da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) (1)

Estágio	TFG (mL/min por 1,73m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3 (a e b)	30-59	TFG moderadamente diminuída
4	15-29	TFG gravemente diminuída
5	< 15	Falência renal
5D	< 15 em diálise	Falência renal em terapia substitutiva

As alterações laboratoriais do DMO são encontradas na maioria dos pacientes com DRC. Os pacientes, em geral, são assintomáticos nas fases iniciais e são diagnosticados por exames laboratoriais. Estudos observacionais e alguns dados de estudos de intervenção correlacionam esses achados com aumento do número de fraturas, de eventos cardiovasculares e de mortalidade (11-13). Tanto a hiperfosfatemia e a hipercalcemia são associados a um risco aumentado de calcificação vascular, eventos cardiovasculares e mortalidade (14-18). A calcificação extraóssea, particularmente a calcificação vascular, é considerada um processo ativo no qual a célula muscular lisa vascular sofre um processo de transformação fenotípica para uma célula tipo osteoblasto. Embora uma série de fatores contribua para a calcificação vascular na DRC, tanto o fósforo como o cálcio elevados são implicados neste processo. Além disso, o HPTS e a ingestão excessiva de vitamina D e cálcio também parecem favorecer o processo de calcificação (2, 3, 7, 8, 18). Um dos primeiros estudos sugerindo esta associação entre calcificação vascular e DMO-DRC foi de Goodman *et al.* (19), que de forma transversal, estudaram a presença de calcificações coronarianas, através de tomografia computadorizada com emissão de elétrons, em 39 pacientes jovens (entre 7 e 30 anos) com DRC em terapia renal substitutiva (TRS) e compararam com 60 indivíduos saudáveis da mesma faixa etária. Enquanto apenas três dos 60 controles apresentavam calcificações coronarianas, 14 entre os 16 pacientes entre 20 e 30 anos do grupo em diálise exibiam essa condição. No grupo dos pacientes em diálise, os que apresentavam calcificações, apresentavam valores médios de fósforo, produto cálcio-fósforo e ingestão de cálcio, sob a forma de quelantes de fósforo à base de cálcio, superiores aos dos pacientes sem calcificações.

O DMO-DRC, além de ser um fator de risco para calcificação vascular, também está associado com a presença de miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e parada cardíaca. Esses aspectos assumem relevância maior quando se observa que a parada cardíaca por causa desconhecida, infarto agudo do miocárdio e todas as outras mortes por causas cardíacas, representam aproximadamente a metade de todas as causas de óbito em pacientes que estão em diálise crônica (7). Apesar do achado de calcificação vascular ser preditivo de eventos cardiovasculares, ainda não é conhecido o valor do seu tratamento, bem como a relação causa-efeito desse fenômeno (1).



A doença óssea associada ao DMO-DRC pode resultar em fraturas, dor e deformidades ósseas. Em crianças, pode se apresentar com diminuição da velocidade de crescimento e baixa estatura. Dados de estudos mostraram que os pacientes em TRS apresentaram uma incidência de fraturas 4,4 vezes maior que a população em geral (20). Além disso, pacientes com DRC e com fratura de quadril apresentaram uma mortalidade maior quando comparados com pacientes com mesma função renal e perfil cardiovascular, porém livres de fratura (21). As alterações ósseas nos pacientes com DRC apresentam um amplo espectro, incluindo as doenças de alto e de baixo remodelamento ósseo. As doenças de alto remodelamento ósseo são a osteíte fibrosa cística, associada ao HPTS, e a doença mista, caracterizada por apresentar alto remodelamento ósseo e defeito de mineralização. As doenças de baixo remodelamento inclui a osteomalacia, geralmente associada à intoxicação por alumínio ou deficiência de vitamina D, e a doença óssea adinâmica, associada a supressão excessiva das paratireoides secundária a alterações metabólicas, a sobrecarga de cálcio, uso excessivo de calcitriol, como também por intoxicação por alumínio, entre outros (5).

Segundo censo de 2015 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 111.303 pacientes se encontram em TRS, sendo que aproximadamente 90% estão em hemodiálise. Destes, aproximadamente 33% apresentavam hiperfosfatemia, 18% níveis de PTH acima de 600 pg/mL e 14% abaixo de 100 pg/mL. Em relação ao tratamento, cerca de 11% usavam calcitriol, 3% paricalcitol e 3% cinacalcete (22). Entretanto, dados de prevalência dos diferentes tipos de anormalidades ósseas associados a DRC no Brasil são limitados. Um estudo com dados brasileiros (23) demonstrou que, no período entre 1997 e 2001, a prevalência de doença óssea secundária ao HPTS era de 44%, doença mista de 23,9%, osteomalacia de 11,7% e doença óssea adinâmica de 20,4%.

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

- N18.0 Doença renal em estágio final
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo
- N25.0 Osteodistrofia renal

4. DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Nas fases iniciais da DRC, a maioria dos pacientes são assintomáticos. O diagnóstico clínico é feito em pacientes com doença avançada que podem apresentar dores ósseas e articulares, mialgia, fraqueza muscular, deformidades ósseas, fraturas, ruptura de tendões, prurido, calcificações extraesqueléticas sintomáticas e calcifilaxia. Esses pacientes em geral já estão em TRS, e idealmente o diagnóstico e o tratamento deveriam ter sido feitos previamente a essas complicações.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial do DMO-DRC é feito em pacientes assintomáticos, na maioria das vezes. Como as alterações do metabolismo mineral e ósseo iniciam cedo no curso da DRC, atualmente recomenda-se iniciar a monitorização dos níveis séricos de cálcio,



fósforo, PTH e fosfatase alcalina em todos os pacientes com DRC a partir do estágio 3. Em crianças, um estudo mostrou que essas alterações podem iniciar mais precocemente (24-26), portanto, recomenda-se iniciar a monitorização mais cedo, no estágio 2. As recomendações da periodicidade da monitorização dos níveis de cálcio, fósforo e PTH são descritas na Tabela 2, de acordo com o estágio da DRC.

Tabela 2. Monitorização dos níveis séricos de cálcio total, fósforo e PTH de acordo com o estágio da DRC.

DRC	Cálcio total (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	PTH (pg/mL)
Estágio 3	Anual	Anual	Anual
Estágio 4	Semestral	Semestral	Semestral
Estágio 5 não dialítico	Trimestral	Trimestral	Semestral ou trimestral
Estágio 5D em diálise	Mensal	Mensal	Trimestral

O diagnóstico e posteriores decisões terapêuticas devem ser feitos preferivelmente baseados em padrões, isto é, medidas repetidas com alterações semelhantes observando as tendências das alterações, mais do que em medidas únicas. Deve-se também atentar para as diferentes metodologias usadas pelos laboratórios, que devem fornecer os valores de referência para o seu método. O diagnóstico da hiperfosfatemia é laboratorial, sendo que o ponto de corte utilizado para o fósforo sérico é 4,5 mg/dL; porém, nos pacientes em diálise, nível sérico de fósforo de até 5,5 mg/dL é considerado aceitável. O cálcio sérico deve ser mantido dentro do limite da normalidade, geralmente entre 8,5 a 10 mg/dL. Em pacientes pediátricos, os limites séricos de cálcio e fósforo por faixa etária são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores séricos normais de cálcio total, cálcio iônico e fósforo com relação à faixa etária (27, 28).

Faixa etária	Cálcio total (mg/dL)	Cálcio iônico (mmol/L)	Fósforo (mg/dL)
0-11 meses	8,8-11,3	1,22-1,40	4,8-7,4
1-5 anos	9,4-10,8	1,22-1,32	4,5-6,5
6-12 anos	9,4-10,3	1,15-1,32	3,6-5,8
13-18 anos	8,8-10,2	1,12-1,30	2,3-4,5

O nível sérico de PTH é utilizado para determinar o diagnóstico e definir a gravidade do HPTS, porém não prediz com precisão o tipo de doença óssea que o paciente apresenta, principalmente quando está pouco elevado (27, 29). Em pacientes com DRC em TRS, níveis de PTH abaixo de 100 pg/mL estão associados com presença de doença óssea adinâmica, enquanto que níveis acima de 450 pg/mL estão geralmente associados com doença óssea associada ao HPTS ou doença mista. Valores entre 100 e 450 pg/mL podem estar associados com osso normal ou qualquer um dos padrões acima (27). Embora o valor de PTH adotado para prever o diagnóstico de HPTS é controverso, valores de PTH acima de 300 pg/mL têm sido usados em algumas diretrizes para os pacientes com DRC em TRS (7). Recentemente, foi sugerido que o PTH fosse mantido entre 2 a 9 vezes o limite superior da normalidade, o que reflete, em geral, PTH entre 150 e 600 pg/mL. Níveis de PTH abaixo e acima desses valores foi associado com aumento do risco de mortalidade (1). Em pacientes com DRC em



tratamento conservador (estágios 3 a 5), os valores de PTH para diagnóstico de HPTS são controversos e não definidos. A recomendação atual é manter os níveis de PTH dentro dos limites da normalidade do método laboratorial nesses pacientes (1). Os valores de PTH devem ser analisados de acordo com a sua evolução e o quadro clínico, atentando para a tendência de elevação ou descenso, inclusive após a instituição da terapia.

A dosagem da fosfatase alcalina sérica também é um marcador importante e, em conjunto com o PTH, pode auxiliar no diagnóstico das diferentes formas de doença óssea associada à DRC. A combinação de baixos níveis séricos de PTH e fosfatase alcalina sugere doença óssea com baixo remodelamento, enquanto que níveis elevados de ambos têm elevada sensibilidade e especificidade para a doença com aumento de remodelamento ósseo, ou seja, HPTS (30).

Intoxicação pelo alumínio pode ser observada em todos os tipos de doença óssea. Clinicamente, esses pacientes geralmente apresentam dores musculares e ósseas, anemia microcítica resistente à reposição de ferro, hipercalcemia e alterações neurológicas (7). Para o diagnóstico de intoxicação pelo alumínio, recomenda-se o uso do teste da desferroxamina (DFO) (31). Existem vários protocolos para a realização do diagnóstico, porém o que parece ser mais seguro e efetivo é a utilização de 5 mg/kg de DFO (32). O teste é feito com a administração de DFO na dose de 5 mg/kg de peso, uma hora antes do término ou após a sessão de hemodiálise. As amostras para dosagem de alumínio são coletadas antes da sessão na qual será feita a infusão (basal) e antes da próxima sessão de hemodiálise (estimulada). Em um estudo que avaliou 77 pacientes em TRS, um nível de PTH < 150 pg/mL associado a um aumento do alumínio sérico maior que 50 mcg/L após a infusão da DFO demonstrou sensibilidade de 87% e especificidade de 95% para detecção de doença óssea por deposição de alumínio em biópsia óssea (padrão-ouro para o diagnóstico) (31).

O método considerado como padrão-ouro para o diagnóstico da doença óssea associada à DRC é a biópsia óssea da crista ilíaca com uso de tetraciclina e análise histomorfométrica (7). Por ser um exame invasivo e pela razoável correlação do PTH e da fosfatase alcalina em prever as alterações ósseas, é recomendada, nessa população, somente em algumas situações especiais, como fraturas inexplicadas, dor óssea persistente, hipercalcemia inexplicada, hipofosfatemia inexplicada, suspeita de toxicidade ao alumínio e previamente ao uso de bisfosfonados (33).

Para o diagnóstico de calcificações extraesqueléticas, sugere-se o uso de radiografia simples abdominal, preferencialmente lombar, ou radiografias de mãos e quadril e ecocardiograma (34, 35).

A radiografia simples também pode ser utilizada para o diagnóstico dos outros espectros da doença, porém tem uma sensibilidade baixa e apresenta alterações somente quando a doença já está em fase mais avançada.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.1 Critérios de tratamento para o uso de quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio)

Adultos



- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica;
- DRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica.

Crianças e adolescentes

- DRC estágios 1 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica;
- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica.

Em todos os casos, o paciente deverá estar utilizando dieta restrita em fósforo.

5.2 Critérios de tratamento para o uso de sevelamer

Adultos maiores de 18 anos

- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, em pelo menos três determinações a intervalos mensais ou trimestrais com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;
- DRC em fase dialítica em programa regular de TRS há pelo menos 3 meses com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou naqueles com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal ou PTH abaixo de 150 pg/mL;
- Contraindicação ao uso de quelantes à base de cálcio.

Crianças e adolescentes

- DRC estágios 2 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;
- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;

Além de pelo menos um dos critérios acima, os pacientes devem estar em acompanhamento com nutricionista.

5.3 Critérios de tratamento com calcitriol

Adultos

- DRC estágios 3-5 que não estejam em TRS e que tenham o PTH acima do limite superior do método laboratorial com níveis de fósforo menores do 4,5 mg/dL, níveis de cálcio dentro dos limites normais e nível de 25-hidroxivitamina D maior do que 30 ng/mL;
- DRC em TRS com níveis séricos de PTH acima de 300 pg/mL e com tendência de elevação, ou seja, níveis de PTH aumentando progressivamente em três medidas consecutivas, sem correção apesar da dieta, diálise adequada e do uso apropriado de



quelantes de fósforo, desde que os níveis séricos de cálcio estiverem abaixo do limite superior do normal e níveis séricos de fósforo abaixo de 5,5 mg/dl;

- DRC em TRS com níveis séricos de PTH acima de 600 pg/mL que não é corrigido apesar da dieta, diálise adequada e do uso apropriado de quelantes de fósforo, desde que os níveis séricos de cálcio estiverem abaixo do limite superior da normalidade do método e níveis séricos de fósforo abaixo de 5,5 mg/dL;

- Pacientes com HPTS grave submetidos a paratireoidectomia durante o período de “fome óssea” (o qual pode se estender por meses) ou com níveis de cálcio sérico baixos mesmo em uso de carbonato de cálcio;

- Pacientes em uso de cinacalcete que apresentem hipocalcemia e/ou necessitem associação de calcitriol para controle dos níveis séricos de PTH.

Crianças e adolescentes

- DRC estágio 2-4 que não estejam em TRS e que tenham o PTH acima do limite superior do método laboratorial com níveis de fósforo menores do 4,5 mg/dL, níveis de cálcio dentro dos limites normais e nível de 25-hidroxivitamina D maior do que 30 ng/mL;

- Pacientes com DRC estágio 5 não dialítico ou em TRS com níveis séricos de PTH acima de 300 pg/mL, sem correção apesar da dieta, diálise adequada e do uso apropriado de quelantes de fósforo, desde que os níveis séricos de cálcio estiverem abaixo do limite da normalidade e níveis séricos de fósforo abaixo de 5,5 mg/dL;

- Pacientes com HPTS severo submetidos a paratireoidectomia durante o período de “fome óssea” (o qual pode se estender por meses) ou com níveis de cálcio sérico baixos mesmo em uso de carbonato de cálcio.

5.4 Critérios de tratamento com paricalcitol

- Pacientes com DRC em TRS com níveis séricos de PTH igual ou superior a 500 pg/mL que apresentarem hipercalcemia ou hiperfosfatemia com uso de calcitriol em pelo menos duas tentativas de tratamento apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo;

- Pacientes com DRC em TRS com níveis séricos de PTH persistentemente superior a 500 pg/mL sem resposta a 3 meses de tratamento com calcitriol.

5.5 Critérios de tratamento com cinacalcete

- Pacientes com DRC em TRS, em programa regular de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) há pelo menos 3 meses, maiores de 18 anos de idade, com níveis séricos de PTH acima de 800 pg/mL e com níveis de cálcio sérico acima de 8,4 mg/dL (ou acima do valor mínimo de referência).

- Pacientes com DRC em TRS, em programa regular de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) há pelo menos 3 meses, maiores de 18 anos de idade, que apresentem níveis séricos de PTH entre 600 e 800 pg/mL associado a uma das seguintes condições:

- A- Fósforo sérico persistentemente elevado apesar da dieta, diálise adequada e uso apropriado de quelantes de fósforo em pelo menos três medidas consecutivas mensais e com níveis séricos de cálcio acima de 8,4 mg/dL (ou do valor mínimo de referência do método);



B- Cálcio sérico persistentemente elevado apesar do uso apropriado de quelantes de fósforo e concentração de cálcio do dialisato de 2,5 meq/L ou 3,0 mEq/L.

C- Ausência de resposta ao tratamento com calcitriol ou paricalcitol mesmo que os níveis de cálcio e fósforo se apresentem dentro dos limites da normalidade ou que apresentem hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia com essas terapias apesar do ajuste da dose em pelo menos duas ou três medidas consecutivas mensais.

5.6 Critérios de tratamento com DFO

Serão incluídos os pacientes que apresentarem um dos critérios abaixo:

- Para realização de teste para diagnóstico de excesso de alumínio: pacientes que apresentam dosagem sérica não estimulada de alumínio elevada (60 a 200 mcg/L) ou sinais e sintomas clínicos sugestivos de intoxicação por alumínio. Deve também ser realizada previamente a paratireoidectomia, quando o paciente tem história de exposição ao alumínio;

- Para realização de tratamento da intoxicação alumínica: pacientes elegíveis para o tratamento com DFO são aqueles com diagnóstico de intoxicação alumínica detectada por depósito de alumínio em biópsia óssea independentemente do tipo histológico da doença óssea. Além disso, os pacientes sintomáticos com diagnóstico de intoxicação por alumínio após teste positivo com DFO são elegíveis para esse tratamento.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

6.1 Critérios de exclusão para o uso de quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio)

- Níveis séricos de cálcio acima dos limites normais do laboratório, corrigido para albumina sérica;

- Deve ser evitado se níveis séricos de PTH inferiores a 150 pg/mL.

6.2 Critérios de exclusão para o uso de calcitriol

- A hiperfosfatemia (fósforo sérico acima de 5,5 mg/dL) e a hipercalcemia (níveis séricos de cálcio corrigido para albumina acima dos limites normais do laboratório) devem ser corrigidas antes da utilização desses medicamentos e são contraindicações ao seu uso.

6.3 Critérios de exclusão para o uso de paricalcitol

- A hiperfosfatemia (fósforo sérico acima de 5,5 mg/dL) e a hipercalcemia (níveis séricos de cálcio acima dos limites normais do laboratório) devem ser corrigidas antes da utilização desses medicamentos e são contraindicações ao seu uso;

- Idade menor que 18 anos.

6.4 Critérios de exclusão para o uso de cinacalcete

- Hipocalcemia (cálcio sérico inferior a 8,5 mg/dL ou abaixo do limite inferior da normalidade do método) ou com manifestações clínicas;

- Pacientes com DRC estágios 3-5 que não realizem TRS;

- Idade menor que 18 anos.



6.5 Critérios de exclusão para o uso de DFO

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

Além disso, são também critérios de exclusão, pacientes com contraindicação, intolerância ou hipersensibilidade ao uso dos medicamentos propostos neste PCDT.

7. TRATAMENTO

O tratamento do DMO-DRC inclui intervenções não farmacológicas e farmacológicas com o objetivo de corrigir as alterações do metabolismo mineral e ósseo durante o curso da DRC. As intervenções não farmacológicas são direcionadas principalmente para o tratamento da hiperfosfatemia: dieta com restrição de fósforo e TRS adequada. Além dessas medidas, pode ser necessária terapia farmacológica com o uso de quelantes de fósforo. O tratamento do HPTS, por sua vez, é feito basicamente com medicamentos: vitamina D e medicamentos associados a ela e, em casos específicos, uso do cinacalcete.

Em virtude da falta de estudos clínicos, este PCDT não contempla recomendações para pacientes gestantes ou lactantes com DMO-DRC estágios 3 a 5D.

7.1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

7.1.1 Dieta restrita em fósforo

Uma vez que o fósforo é proveniente da dieta, os pacientes com DRC, tanto aqueles em fase não dialítica como aqueles em TRS, deverão ser submetidos a programas de dieta com restrição de fósforo. Uma limitação para esse tipo de restrição é que o fósforo da dieta é proveniente majoritariamente das proteínas e estas devem ser ingeridas em uma quantidade mínima em pacientes com DRC, para que não ocorra prejuízo nutricional e desnutrição.

Embora a quantidade de fósforo adequada para os pacientes com DRC nos diferentes estágios não seja plenamente estabelecida em estudos clínicos, esta deve ser restringida a 800-1.000 mg ao dia quando o fósforo sérico está elevado (1, 7).

A necessidade de proteínas, por sua vez, depende do estágio da DRC. Por exemplo, pacientes com DRC em TRS devem ingerir no mínimo 1,0 a 1,2 g de proteína por quilograma de peso, e desse total, 50% devem ser de proteína de alto valor biológico. Com isso, a restrição da ingestão de fósforo para menos de 1.000 mg por dia torna-se virtualmente impossível e a maioria dos pacientes bem nutridos apresentará um balanço de fósforo positivo, levando à necessidade de uso de quelantes de fósforo junto com a dieta (8).

Os pacientes devem ser preferencialmente avaliados e orientados quanto à ingestão dietética de fósforo por nutricionista. Além disso, devem ser orientados em relação ao consumo de proteínas com menor teor possível de fósforo (36). Recomenda-se restrição de alimentos processados que contêm aditivos à base de fósforo, como, por exemplo, alimentos semiprontos, embutidos, biscoitos e refrigerantes à base de cola (37). Existem também evidências de que estratégias que envolvam a educação dos pacientes são de benefício em reduzir os níveis séricos de fósforo em pacientes com hiperfosfatemia (38). Apesar das recomendações dietéticas de restrição de fósforo na dieta, evidências de que modificações dietéticas podem impactar positivamente no controle dos parâmetros do DMO-DRC são de qualidade limitada e fracas (39).



7.1.2 Diálise

O procedimento dialítico é importante no controle do cálcio e do fósforo. No caso do cálcio sérico, a concentração do cálcio da diálise impacta no balanço de cálcio, o que pode refletir nos níveis de cálcio sérico e no metabolismo mineral e ósseo. A concentração de cálcio do dialisato deve ser individualizada para as necessidades de cada paciente; no entanto, a melhor concentração em cada situação permanece em discussão e necessita de estudos. Atualmente o uso de uma concentração de cálcio do dialisato de 3,0 mEq/L é associada com um balanço neutro de cálcio. Concentrações mais baixas de cálcio do dialisato, como de 2,5 mEq/L, podem promover balanço negativo na maioria dos pacientes e deveriam ser usadas para os pacientes com níveis de PTH inferior a 150 pg/mL ou nos casos de hipercalemia. No entanto, o uso continuado dessa concentração mais baixa de cálcio pode contribuir e levar à progressão do HPTS. Uma concentração de cálcio do dialisato de 3,5 mEq/L pode levar a um balanço positivo de cálcio e deve ser evitada na maioria dos pacientes em TRS, principalmente nos casos de hipercalemia, níveis suprimidos de PTH e em pacientes usando calcitriol ou paricalcitol. Essa concentração mais elevada é sugerida nos casos de “fome óssea” pós-paratireoidectomia (8, 40).

7.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

7.2.1. Medicamentos utilizados para quelar o fósforo

O carbonato de cálcio e o cloridrato de sevelamer são os quelantes intestinais de fósforo disponíveis e mais utilizados no nosso meio. Entre os quelantes de fósforo contendo cálcio, o carbonato de cálcio é atualmente a primeira escolha. Ele quela o fósforo oriundo da dieta na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos quelantes à base de cálcio é que podem resultar em sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise (41-44).

Em uma metanálise da Cochrane, o uso de carbonato de cálcio diminuiu o fósforo quando comparado com o uso de placebo em média em 0,82 mg/dL (IC 95%: -1,24 a -0,4). Além disso, o uso desses medicamentos elevou o cálcio em média em 0,52 mg/dL (IC 95%: 0,13 a 0,91). Esses resultados foram semelhantes a outras preparações de quelante à base de cálcio (45).

O cloridrato de sevelamer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio. Como não é absorvido no intestino, é uma alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com esse medicamento foram, na sua maioria, realizados em pacientes em TRS. Quando comparado com placebo, esse medicamento demonstrou ser efetivo para diminuir os níveis de fósforo (46-49). Em uma metanálise que incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais para avaliar o efeito do sevelamer em parâmetros do metabolismo mineral e no perfil lipídico em pacientes em TRS, o tratamento com sevelamer foi associado com redução de 2,14 mg/dL nos níveis séricos de fósforo ($P < 0,001$) e de 35,9 pg/mL dos níveis de PTH ($P = 0,026$). Além disso, o uso do sevelamer demonstrou diminuição do produto cálcio-fósforo ($P < 0,001$) sem causar alterações nos níveis séricos de cálcio (50). Na mesma metanálise da Cochrane já referida, foi demonstrado que o sevelamer diminuiu o fósforo em média em 1,80 mg/dL (IC 95%: -3,32 a -0,28) sem resultar em hipercalemia (45).



A comparação da eficácia do sevelamer com quelantes à base de cálcio para correção das alterações do metabolismo do cálcio decorrente da DMO-DRC já foi alvo de diversos ECRs e metanálises. Braun *et al.* (51), em estudo clínico, prospectivo e aberto, randomizaram 114 pacientes adultos em hemodiálise para receber sevelamer ou carbonato de cálcio por 52 semanas. Foi observada redução dos níveis séricos de fósforo de forma similar com ambos os medicamentos. No entanto, foi observada hipercalcemia em 19% dos pacientes no grupo carbonato de cálcio comparado a 0% no grupo sevelamer ($P < 0,01$). Além disso, observou-se supressão demasiada dos níveis de PTH na maioria dos pacientes em uso de carbonato de cálcio. Por outro lado, pacientes no grupo sevelamer apresentaram mais efeitos adversos gastrointestinais, principalmente dispepsia.

Bleyer *et al.* (52), em estudo de fase III randomizado, cruzado e aberto, compararam o sevelamer com o acetato de cálcio em 84 pacientes em hemodiálise com fósforo sérico maior do que 6 mg/dL. Após um período de *washout* de 2 semanas, os pacientes foram randomizados para receber sevelamer ou acetato de cálcio por 8 semanas seguidas por 2 semanas de novo *washout* e, após, mais 8 semanas com a troca de medicamentos. As doses foram ajustadas para se obter a máxima redução nos níveis de fósforo. Tanto o sevelamer quanto o acetato de cálcio reduziram os níveis de fósforo em aproximadamente 2 mg/dL ($P < 0,0001$). Durante o tratamento com sevelamer, 5% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio de calcemia superior a 11 mg/dL, enquanto no grupo dos que receberam acetato de cálcio, 22% tiveram episódios de calcemia ($P < 0,05$). Os níveis de PTH diminuíram nos dois grupos; no entanto, mais acentuadamente no grupo tratado com acetato de cálcio. O produto cálcio-fósforo diminuiu nos dois grupos, sem diferença estatística entre eles ($P = 0,66$). Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os dois grupos.

Além de ECRs, metanálises também avaliaram essa questão. Na metanálise da Cochrane, os níveis de fósforo foram maiores nos pacientes em uso de sevelamer quando comparados com os pacientes em uso de quelantes à base de cálcio (diferença média de 0,23 mg/dL, porém com heterogeneidade significativa). Os níveis de cálcio, por sua vez, foram menores no grupo em uso de sevelamer (diferença média de -0,34 mg/dL, também com heterogeneidade significativa). O PTH, por sua vez, foi maior no grupo sevelamer (diferença média de 59,74 pg/mL, sem heterogeneidade significativa), e o produto Ca-P não foi diferente entre os grupos (45). Esses resultados foram semelhantes aos de uma metanálise publicada anteriormente pelo mesmo grupo de pesquisadores (53).

Devido ao fato de o sevelamer diminuir os níveis de fósforo e não aumentar os de cálcio, sugere-se que o uso desse medicamento possa evitar ou retardar calcificações extraesqueléticas, principalmente em vasos. Pela existência de dados na literatura associando a presença de calcificações vasculares com aumento do risco de eventos cardiovasculares e da mortalidade (54-57), postulou-se que a utilização de quelantes livres de cálcio poderia diminuir a mortalidade desses pacientes. Para avaliar essa hipótese, Chertow *et al.* (58) randomizaram 200 pacientes em um estudo multicêntrico. Após um período de *washout* de 2 semanas, os que apresentavam fósforo sérico igual ou superior a 5,5 mg/dL foram randomizados para receber sevelamer ou quelante à base de cálcio (acetato ou carbonato de cálcio), sendo seguidos durante 52 semanas. Nesse período, foram submetidos a tomografia computadorizada com emissão de elétrons para avaliar a presença e o grau de calcificação aórtica e coronariana antes de iniciar o tratamento, em 26 e 52 semanas. A análise dos exames foi realizada por um único aferidor, o qual não tinha conhecimento dos grupos. Os resultados mostraram que os pacientes do grupo que usou sevelamer não apresentaram progressão nas calcificações, enquanto que os que usaram quelantes à base de cálcio o fizeram de forma significativa.

Em relação à mortalidade, o primeiro estudo desenhado primariamente para avaliar esse desfecho foi o de Suki *et al.* (59, 60). Esse estudo foi um ensaio clínico aberto, multicêntrico,



que objetivou avaliar a mortalidade total e a mortalidade por causa específica (cardiovascular, infecção ou outras) em 2.103 pacientes em TRS. Entre os 1.068 pacientes que finalizaram o estudo, não foi observada diferença de mortalidade. Esse estudo sugeriu que, no subgrupo de pacientes acima de 65 anos, pudesse haver benefício do sevelamer. Entretanto, deve-se ter cautela com a análise de subgrupo de um estudo aberto e com grande perda de seguimento.

Outro estudo publicado foi o de Block *et al.* (61), no qual a mortalidade era um desfecho secundário num estudo desenhado para avaliar o índice de calcificação coronariana: 127 pacientes foram seguidos por 44 meses após randomização para sevelamer ou quelantes à base de cálcio. Nesse estudo, houve uma diferença limítrofe ($P = 0,05$) sugerindo benefício do uso de sevelamer. Uma análise secundária definida *a priori* do ensaio clínico DCOR (*Dialysis Clinical Outcomes Revisited*) utilizou como fonte de informações registros do sistema de saúde americano *Medicare & Medicaid*, uma vez que ocorreram muitas perdas de seguimento pelo estudo clínico. Observou-se que os grupos (quelante com cálcio ou sevelamer) eram semelhantes entre si, exceto pela maior percentagem de pacientes com evidência de doença aterosclerótica no grupo de quelantes à base de cálcio. Realizando-se ajustes para as características basais dos pacientes, não se observaram diferenças nas taxas de mortalidade total (17,7 *versus* 17,4 mortes/100 pacientes-ano; $P = 0,9$) ou mortalidade cardiovascular (9 *versus* 8,2 mortes/100 pacientes-ano; $P = 0,4$).

Em metanálise da Cochrane, não foi observada menor taxa de mortalidade ou hospitalização nos pacientes em uso de sevelamer quando comparados com os pacientes em uso de quelantes à base de cálcio (45). Revisão sistemática, publicada no mesmo ano, demonstrou resultados semelhantes (apesar de apresentar um viés de interpretação no seu texto) (62). Outra metanálise que objetivou comparar a mortalidade entre os pacientes em uso de quelantes à base de cálcio e pacientes em uso de quelantes sem cálcio incluiu 18 estudos, sendo uma atualização de uma metanálise previamente publicada. Quando foram avaliados os dados de 11 ensaios clínicos randomizados com dados de mortalidade, os pacientes em uso de quelantes sem cálcio apresentaram taxa de mortalidade 22% menor do que os pacientes em uso de carbonato de cálcio. Esses dados devem ser vistos com cuidado, uma vez que nem todos os estudos tinham como desfecho primário a mortalidade e a duração da maioria dos estudos é de no máximo 24 meses (63).

Outra metanálise que incluiu 25 ECRs com um total de 4.770 pacientes com DRC estágios 3 -5 e em diálise (88% em hemodiálise) observou que pacientes recebendo sevelamer apresentaram risco de mortalidade por qualquer causa 46% menor comparado aos quelantes contendo cálcio (RR 0,54; IC95% 0,32-0,93) (64). No entanto, havia significativa heterogeneidade entre os estudos e a duração da maioria dos estudos são variáveis. Sendo assim, o benefício de redução de mortalidade com o uso de quelante livre de cálcio apresenta resultados discrepantes entre metanálises e, portanto, ainda precisa ser determinado (8).

Em suma, o quelante carbonato de cálcio permanece a primeira escolha para o tratamento da hiperfosfatemia. Nos pacientes que persistirem com níveis elevados de fósforo ou que apresentarem cálcio sérico elevado, pode-se considerar a suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso) ou redução dos níveis de cálcio no dialisato (nos casos de hipercalcemia: concentração de cálcio de 2,5 mEq/L, se possível). Após considerarem-se essas variáveis, permanecendo o paciente hipercalcêmico e/ou



hiperfosfatêmico, ou naqueles pacientes que apresentam PTH abaixo de 150 pg/mL, pode-se indicar cloridrato de sevelamer.

O quelante de fósforo hidróxido de alumínio foi excluído deste PCDT. Os motivos da sua exclusão são os riscos de toxicidade pelo alumínio incluindo doença óssea adinâmica e osteomalácia, anemia e encefalopatia da diálise (1). Face aos riscos de toxicidade e ausência de estudos clínicos adequados que comprovem ser o hidróxido de alumínio seguro para o paciente, este medicamento foi excluído. Desta forma, carbonato de cálcio e sevelamer permanecem os quelantes de fósforo aprovados neste PCDT.

7.2.2. Análogos da vitamina D

Os análogos da vitamina D são utilizados em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5D para corrigir as alterações no metabolismo mineral e ósseo e reduzir o risco de HPTS ou a sua progressão. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D (1,25-OH₂-vitamina D), o alfacalcidol é um análogo sintético da vitamina D₃ e requer hidroxilação hepática para ser transformado na forma ativa da vitamina D (pré-medicamento) e o paricalcitol é um composto sintético cuja estrutura foi desenvolvida a partir da vitamina D₂ natural, sendo um ativador seletivo do VDR.

Pacientes com DRC estágio 3-5 que não estejam em TRS e que tenham o PTH sérico acima do limite superior do método devem ser tratados, inicialmente, para corrigir hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D deverá ser suspeitada com base na presença de fatores de risco para essa deficiência, isto é, não exposição ao sol ou residência em região geográfica do país onde deficiência de vitamina D por estudos epidemiológicos tenha sido identificada. Poucos são os estudos de base populacional sobre prevalência de hipovitaminose D no Brasil, destacando-se um estudo realizado em São Paulo e publicado em 2005, que evidenciou hipovitaminose D em idosos (65). Outro estudo, também realizado na cidade de São Paulo, avaliou os níveis séricos de 25-hidroxitamina D em 603 voluntários saudáveis (idade 18-90 anos) de um hospital universitário após o inverno e, destes, 209 realizaram uma nova reavaliação após o verão. Após o inverno, o nível mediano de 25-hidroxitamina D foi de 21,4 ng/mL e 77,4% da população apresentavam hipovitaminose D. Após o verão, houve um aumento significativo de 10,6 ng/mL (IC_{95%} 3,7-19,3 ng/mL) ($P < 0,001$) nos níveis de 25-hidroxitamina D. A prevalência de HPTS diminuiu após o verão em comparação com o período após o inverno (20,8% vs. 4,9%; $P < 0,0001$) (66). Em pacientes com DRC, destaca-se um estudo transversal em 120 pacientes com DRC estágios 2-5 não em TRS. Destes, 55% apresentavam hipovitaminose D e a presença de diabetes melito e obesidade foram fatores de risco para hipovitaminose D nessa amostra de pacientes. Além disso, níveis de PTH mais elevados foram associados com níveis menores de vitamina D (67).

Nos pacientes em que o PTH não seja corrigido após medidas para correção da hiperfosfatemia, hipocalcemia ou deficiência de vitamina D e que tenham um aumento progressivo do PTH, devem ser iniciados análogos de vitamina D ou calcitriol. Calcitriol e alfacalcidol foram comparados com placebo em ECRs (68). O estudo que comparou o calcitriol com placebo incluiu 30 pacientes com seguimento de 8 meses. Esse estudo demonstrou que o calcitriol reduzia os níveis de marcadores do metabolismo ósseo tanto séricos como de biópsia óssea. No caso do alfacalcidol, foram incluídos 176 pacientes com



seguimento de 2 anos. Os pacientes que receberam o tratamento ativo apresentaram melhora dos índices bioquímicos e histológicos quando comparados com o grupo placebo (69).

As evidências de que esses desfechos laboratoriais e histológicos resultem em melhores desfechos clínicos ainda são fracas. Os dados de desfechos clínicos existentes (mortalidade e desfechos cardiovasculares) são decorrentes de dados de segurança e não desfechos primários. Resultados em concordância aos estudos acima foram demonstrados em uma metanálise que incluiu 16 ECRs (894 pacientes com DRC não em diálise) tratados com análogos da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol, e os mais recentes incluindo paricalcitol, doxercalciferol, maxacalcitol e falecalcitriol). Comparados a placebo, os compostos de vitamina D foram efetivos em reduzir os níveis de PTH de forma significativa (mediana de 50 pg/mL); no entanto, níveis de cálcio e fósforo aumentaram. Dados para análise do impacto desses compostos na mortalidade e no prognóstico cardiovascular foram insuficientes, não permitindo conclusões com relação a esses desfechos (70). Esses resultados foram semelhantes aos de uma metanálise publicada anteriormente pelo mesmo grupo de pesquisadores (71).

Nos pacientes em TRS, esses medicamentos devem ser usados com o objetivo de manter o PTH sérico aproximadamente entre duas a nove vezes o limite superior do método utilizado para a sua dosagem. Os níveis recomendados pelos consensos anteriores (níveis de PTH entre 150-300 pg/mL) (7) apresentam limitações, pois foram associados com alta incidência de doença de baixo remodelamento (72).

Não existem ECRs com desfechos clínicos primários ou secundários avaliando o uso de calcitriol e alfacalcidol para tratamento de HPTS em pacientes em TRS. Um estudo com desfecho de histologia óssea mostrou que o uso de calcitriol retardou o desenvolvimento de osteíte fibrosa, mas pode ter contribuído para o aumento de doença óssea adinâmica (73). Esse mesmo estudo mostrou que pacientes em uso de calcitriol, quando comparados com placebo, tinham um menor nível sérico de PTH, porém apresentavam elevação dos níveis séricos de cálcio. O alfacalcidol não foi testado nessa população.

Uma metanálise (71), na qual foram incluídos 76 estudos com 3.667 pacientes (a maioria deles em TRS), mostrou melhores resultados com os novos análogos da vitamina D em desfechos laboratoriais. Os desfechos clínicos não puderam ser avaliados pelo pequeno número de pacientes avaliados. Essa metanálise apresentava uma heterogeneidade importante, que pode comprometer os seus achados (74).

Em outra metanálise (70), 60 ECRs compreendendo 2.773 pacientes com DRC em TRS tratados com diferentes análogos de vitamina D foram avaliados para desfechos clínicos, bioquímicos e ósseo. Todos os análogos da vitamina D foram efetivos em suprimir o PTH, embora o tratamento tenha sido associado com aumento dos níveis de cálcio e fósforo séricos. No entanto, os estudos foram inadequados para avaliar o efeito desses compostos em desfechos clínicos relevantes.

Uma terceira metanálise avaliou o efeito de análogos da vitamina D na mortalidade em estudos observacionais de pacientes com DRC não em diálise e em diálise. Vinte estudos foram analisados (11 estudos de coorte prospectiva, seis coortes históricas e três coortes retrospectivas). Pacientes que receberam vitamina D tinham mortalidade menor comparados com aqueles sem tratamento (HR 0,71; IC 95% 0,57-0,89; P < 0,001). Os participantes que



receberam calcitriol (HR 0,63; IC 95% 0,50-0,79; $P < 0,001$) e paricalcitol (HR 0,43; IC 95% 0,29-0,63; $P < 0,001$) apresentaram menor risco de morte cardiovascular. Além disso, os pacientes em uso de paricalcitol apresentaram maior sobrevivência do que aqueles recebendo calcitriol (HR 0,95; IC 95% 0,91-0,99; $P < 0,001$) (75). Entretanto, essa metanálise apresenta limitações importantes, como a falta de ECRs, heterogeneidade e poder limitado dos estudos para concluir de forma mais consistente o efeito dos análogos da vitamina nos desfechos de mortalidade por qualquer causa e cardiovascular.

O calcitriol pode ser administrado por via oral ou endovenosa. Existem evidências para o uso das duas vias de administração (76), não apresentando diferenças com relação a desfechos bioquímicos. A metanálise já citada (71) mostrou superioridade da via endovenosa para supressão do PTH, porém esse estudo apresentava heterogeneidade significativa, tornando seus resultados questionáveis. Por outro lado, outra metanálise, comparando administração de calcitriol de forma intermitente por via endovenosa ou oral, não mostrou diferenças tanto na efetividade como nas reações adversas. Novamente, uma série de limitações foram descritas como problemas metodológicos e tamanho da amostra (77).

Nos pacientes com DRC que forem submetidos à paratireoidectomia, pode ser necessário o uso de calcitriol no pós-operatório no caso de desenvolvimento de síndrome da fome óssea (78, 79). O uso desse fármaco nessa situação específica já foi avaliado por um ECR pequeno (80) (14 pacientes foram randomizados), demonstrando que os pacientes que receberam calcitriol tiveram hipocalcemia menos grave e necessitaram de menores doses de suplementação com cálcio quando comparados com os pacientes que receberam placebo. Pela gravidade desse quadro, os pacientes submetidos a paratireoidectomia devem ser adequadamente monitorizados e recomenda-se que o calcitriol seja iniciado, com as doses reguladas conforme o nível de cálcio total e de fósforo.

A vantagem do paricalcitol sobre o calcitriol seria o fato de estar associado a uma menor incidência de hipercalcemia e hiperfosfatemia por promover menor absorção desses elementos (81).

Em relação ao placebo, a efetividade e a segurança do paricalcitol injetável foram avaliadas em 3 ECRs multicêntricos, duplo cegos, com um total de 78 pacientes com DRC em TRS e com HPTS (PTH ≥ 400 pg/mL). Após 12 semanas de tratamento objetivado no estudo, os pacientes que receberam paricalcitol apresentaram diminuição significativa nos níveis de PTH de 795 ± 86 para 406 ± 106 pg/mL ($P < 0,001$), enquanto que, no grupo placebo, não houve diferença entre os níveis de PTH pré- e pós-intervenção. O grupo que recebeu paricalcitol também apresentou redução nos níveis de fosfatase alcalina, não sendo observada hipercalcemia até que os níveis de PTH estivessem controlados (82).

Metanálise publicada em 2012 sumarizou o resultado de nove ECRs (832 pacientes) que compararam paricalcitol com placebo em pacientes com HPTS não em TRS. Os resultados desse estudo demonstraram que o risco relativo para queda do PTH em pelo menos 30% foi de 6,37 (IC 95% 4,64–8,74) com paricalcitol. O risco relativo de hipercalcemia (2,25; IC 95% 0,81-6,26) não foi significativamente maior neste estudo (83). Uma segunda metanálise, com aspectos metodológicos muito semelhantes a essa, também demonstrou resultados similares (84).



Em comparação ao calcitriol, somente um ECR multicêntrico, duplo-cego, randomizado, comparando efetividade e segurança do paricalcitol intravenoso *versus* calcitriol intravenoso foi conduzido em 236 pacientes com HPTS e em hemodiálise com seguimento de 32 semanas (85). O desfecho primário avaliado foi a redução em 50% da média dos níveis de PTH em relação aos níveis de PTH iniciais para cada grupo. Hipercalcemia e elevação do produto cálcio-fósforo foram os desfechos de segurança avaliados. A média de PTH no início da intervenção no grupo paricalcitol foi de $648 \pm 30,5$ pg/mL e no grupo calcitriol $675 \pm 35,0$ pg/mL. Ambos os fármacos foram eficazes em reduzir o PTH; porém, os pacientes no grupo paricalcitol tiveram uma redução mais rápida dos níveis de PTH (mediana 87 dias) em comparação ao grupo calcitriol (mediana 108 dias) ($P = 0,025$), assim como permaneceram mais dias nos níveis adequados de PTH. Esse estudo também mostrou que pacientes tratados com paricalcitol tiveram significativamente menos episódios de hipercalcemia e/ou elevação do produto Ca-P comparados com os pacientes tratados com calcitriol. Hipercalcemia foi observada pelo menos duas vezes consecutivas em 38% no grupo paricalcitol em comparação a 50% no grupo calcitriol ($P = 0,034$). Quanto ao desfecho hipercalcemia pelo menos duas vezes consecutivas e/ou elevação do produto Ca-P (> 75), pelo menos um período de quatro coletas consecutivas foi observado em 18% com paricalcitol e 33% com calcitriol ($P = 0,008$). A incidência de hiperfosfatemia foi similar entre os dois grupos.

A revisão sistemática da Cochrane, já previamente citada, com o objetivo de avaliar os efeitos dos compostos de vitamina D em desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos em pacientes com DRC em diálise (70) incluiu apenas um estudo comparando paricalcitol com calcitriol, o mesmo citado neste PCDT (85). Os autores dessa metanálise consideraram não ser possível afirmar qualquer evidência de maior benefício dos novos compostos de vitamina D, incluindo paricalcitol, sobre o calcitriol ou alfacalcidol sobre os desfechos clínicos, bioquímicos e ósseos avaliados nos estudos.

Não foram encontrados ECRs ou metanálises de ECRs que avaliaram o efeito do paricalcitol em desfechos clínicos, como fraturas, parâmetros da doença óssea, hospitalizações, paratireoidectomia e mortalidade em pacientes com DRC e HPTS. Esses desfechos foram somente avaliados em estudos observacionais.

Dois estudos observacionais compararam o prognóstico de pacientes com DRC em uso de paricalcitol com aqueles em uso de análogos da vitamina D (calcitriol, doxercalciferol). O primeiro estudo trata-se de uma coorte histórica com 67.399 pacientes em TRS que receberam exclusivamente formulação injetável de análogo de vitamina D e avaliou a taxa de sobrevivência em 36 meses de seguimento. A taxa de mortalidade em relação aos pacientes recebendo paricalcitol foi de 0,180 por pessoa/ano comparada com 0,223 por pessoa/ano recebendo calcitriol ($P < 0,001$). A razão das taxas de mortalidade após análise ajustada foi de 0,84 (IC 95% 0,79-0,90; $P < 0,001$) (86).

O segundo estudo foi uma coorte retrospectiva e incluiu 7.731 pacientes (3.212 em uso de calcitriol, 2.087 em uso de paricalcitol e 2.432 em uso de doxercalciferol). A taxa de mortalidade foi maior entre pacientes com calcitriol *versus* paricalcitol (19,6 *versus* 15,3, respectivamente; $P < 0,0001$) e *versus* calcitriol e doxercalciferol (19,6 *versus* 15,4, respectivamente; $P = 0,0003$) (87).



Além desses dois estudos, uma metanálise de 20 estudos observacionais (11 coortes prospectivas, seis coortes históricas e retrospectivas) de pacientes com DRC conduzida para avaliar o benefício na sobrevida do tratamento com vitamina D demonstrou que os participantes que receberam calcitriol (HR 0,63; IC 95% 0,50-0,79; $P < 0,001$) e paricalcitol (HR 0,43; IC 95% 0,29-0,63; $P < 0,001$) tiveram menor risco de mortalidade cardiovascular. Quando esses dois grupos foram comparados, pacientes em tratamento com paricalcitol tiveram melhor sobrevida do que aqueles em uso de calcitriol (HR 0,95; IC 95% 0,91-0,99; $P < 0,001$) (75).

Baseado nesses dados e no relatório de recomendação da CONITEC, o paricalcitol é recomendado neste PCDT para pacientes com DRC e HPTS como alternativa ao calcitriol, particularmente com a vantagem de causar menores elevações nos níveis séricos de cálcio e fósforo, conforme o item critérios de inclusão.

O medicamento alfalcidol foi retirado do tratamento dos DMO-DRC neste PCDT. Os motivos de sua exclusão são a baixa utilização deste medicamento no Brasil e a disponibilização de calcitriol e, mais recentemente, do paricalcitol, ambos efetivos no tratamento dos DMO. O alfalcidol, comparado ao calcitriol e ao paricalcitol, não parece apresentar maior efetividade ou outros benefícios no tratamento do HPTS da DRC (88, 89).

7.2.4 Cinacalcete

O cinacalcete é um agente calciomimético tipo II que reduz diretamente os níveis de PTH presente nas células da paratireoide por aumentar a sensibilidade do receptor de cálcio ao cálcio extracelular. É indicado para o tratamento do HPTS em pacientes com DRC em TRS e pode ser utilizado como parte de um regime terapêutico que inclua quelantes de fósforo e/ou análogos de vitamina D (90).

Diversos ECRs demonstraram a eficácia do cinacalcete em reduzir os níveis de PTH em pacientes com DRC em TRS. Essa redução do PTH, em geral, foi acompanhada de diminuição dos níveis de cálcio (91, 92). Como cinacalcete mostrou ser efetivo em reduzir níveis de PTH em pacientes com DRC em diálise, Moe et al. avaliaram se o cinacalcete era efetivo em controlar os parâmetros do metabolismo mineral (PTH, cálcio, fósforo) conforme sugerido pela diretriz K/DOQI (7). Nessa análise secundária de três estudos semelhantes (total de 1.136 pacientes em diálise) que compararam a eficácia da terapêutica convencional (quelantes de fósforo associados a calcitriol, seus análogos ou ativadores seletivos do VDR) com um grupo de pacientes que utilizaram a terapêutica convencional associada ao cinacalcete, foi observado que o acréscimo de cinacalcete permitiu que uma proporção maior de pacientes atingissem níveis adequados dos parâmetros do metabolismo mineral (93).

Adicionalmente a estes dados, Messa et al. publicaram outro estudo com 552 pacientes em hemodiálise e com HPTS não controlado que foram randomizados para receber tratamento com cinacalcete (368 pacientes) *versus* tratamento convencional com compostos de vitamina D (184 pacientes). Uma proporção maior de pacientes com cinacalcete reduziu significativamente os níveis de $PTH \leq 300$ pg/mL em comparação com o grupo em terapia convencional (71% *versus* 22%, respectivamente; $p < 0,001$) (94).

Esses resultados também já foram sumarizados em duas metanálises. A primeira delas incluiu 15 ECRs (3.387 pacientes com DRC em TRS). Os resultados demonstraram que o uso



de cinacalcete foi associado à diminuição do PTH (mediana de queda de 294,36 pg/mL; IC 95% -322,76 a -265,95; $P < 0,01$) quando comparado com a terapia padrão (95). A segunda metanálise avaliou a proporção de pacientes que atingiram os alvos propostos pela diretriz K/DOQI e para isso incluiu 6 ECRs (2.548 pacientes). Os pacientes que utilizaram o medicamento atingiram mais frequentemente o alvo (tanto os alvos individuais, quanto a combinação de vários deles) (96).

Em relação ao efeito do cinacalcete sobre desfechos cardiovasculares, um ECR multicêntrico, prospectivo e controlado com duração de 52 semanas avaliou a progressão de calcificação vascular em pacientes com DRC em TRS (97). Nesse estudo, 360 pacientes adultos em hemodiálise e com HPTS foram randomizados para receber cinacalcete (grupo intervenção) e baixas doses de análogo da vitamina D (calcitriol ou paricalcitol) ou apenas doses flexíveis de análogos da vitamina D (grupo controle). Todos os pacientes apresentavam escore de cálcio em artérias coronárias determinado por tomografia computadorizada cardíaca ≥ 30 no período basal do estudo. Após 52 semanas do estudo, uma tendência de menor progressão da calcificação arterial coronariana e das válvulas mitral e aórtica foi observada no grupo cinacalcete (mediana do aumento percentual no escore de calcificação, 24% com cinacalcete *versus* 31% com doses flexíveis de vitamina D; $P = 0,073$). Os autores atribuíram os resultados a um tempo curto de acompanhamento e ao uso excessivo de análogos da vitamina D que excedia a dose do protocolo no grupo cinacalcete. Em uma análise secundária desse estudo, comparando apenas os pacientes do grupo cinacalcete que eram aderentes ao uso de doses baixas de vitamina D (70 pacientes) ao grupo em uso de doses flexíveis de vitamina D (120 pacientes), observou-se uma progressão significativamente menor no escore de calcificação coronariana e no escore aórtico ($P = 0,02$) (98).

Recentemente foi publicado o estudo EVOLVE (*Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events*), um ECR, multicêntrico, prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo que teve como objetivo avaliar terapia com cinacalcete em reduzir o risco de morte ou eventos cardiovasculares não fatais (infarto, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou evento vascular periférico) em pacientes com DRC em hemodiálise e com HPTS moderado a severo. Além destes, outros desfechos clínicos avaliados foram morte por eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral, fratura óssea e paratireoidectomia. O protocolo de tratamento incluiu o uso de cinacalcete com terapia convencional (quelante de fósforo e/ou análogo da vitamina D) *versus* placebo e terapia convencional. Foram incluídos 3.883 pacientes em 22 países. A mediana dos níveis de PTH foi de 695 pg/mL e 690 pg/mL nos grupos tratamento e controle, respectivamente. Além disso, 550 pacientes apresentavam níveis de PTH de 900 a 1.200 pg/mL e 831 pacientes níveis de PTH maiores do que 1.200 pg/mL. A média de tempo de exposição ao cinacalcete foi de 21,2 meses. De maneira geral, o cinacalcete não diminuiu significativamente o risco para o desfecho composto primário avaliado: risco relativo 0,93 (IC 95% 0,85-1,02; $P = 0,11$). Em análise multivariada, ajustada por características basais dos pacientes, o risco relativo foi, para o desfecho composto primário, de 0,88 (IC 95% 0,79-0,97; $P = 0,008$). O uso de cinacalcete demonstrou eficácia estatisticamente significativa em reduzir o risco de paratireoidectomia em 56% dos pacientes. O estudo apresentou limitações que podem ter



influenciado os resultados, tais como: descontinuação do medicamento maior do que o previsto e o fato de que 19,8% dos pacientes do grupo placebo passaram a receber cinacalcete antes da ocorrência de um evento primário (99).

Além desses importantes ECRs, duas metanálises avaliaram o efeito do cinacalcete sobre desfechos clínicos. A primeira incluiu 18 ECRs (7.446 pacientes) comparando cinacalcete associado à terapia padrão *versus* placebo e terapia padrão em pacientes com DRC em TRS. Os resultados mostraram que o cinacalcete teve pouco ou nenhum efeito em mortalidade por todas as causas (RR 0,97; IC 95% 0,89-1,05) e em mortalidade cardiovascular (RR 0,67; IC 95% 0,16-2,87). Em relação à paratireoidectomia, o cinacalcete teve efeito preventivo (RR 0,49; IC 95% 0,40-0,59), assim como preveniu hipercalcemia (RR 0,23; IC 95% 0,05-0,97). Em relação a efeitos adversos, houve aumento no risco de hipocalcemia (RR 6,98; IC 95% 5,10-9,53), náuseas (RR 2,02; IC 95% 1,45-2,81) e vômitos (RR 1,97; IC 95% 1,73-2,24) (100).

Resultados semelhantes foram publicados em revisão sistemática da Cochrane que incluíram os mesmos 18 ECRs (7.446 pacientes) que avaliaram o tratamento com cinacalcete em adição à terapia padrão em comparação a nenhum tratamento ou placebo mais terapia padrão (101). Entre os 18 estudos, 16 compreenderam 6.988 participantes com estágio 5 de DRC e em diálise (15 estudos com pacientes em hemodiálise e um estudo com pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal) e dois estudos avaliaram 458 participantes com nível 3 a 5 de DRC. A duração de acompanhamento dos estudos variou de 8 dias a 21,2 meses (mediana de 6,5 meses). A avaliação dos estudos mostrou heterogeneidade entre eles. Em resumo, o uso de cinacalcete nas doses de 30 a 180 mg/dia em pacientes adultos com nível 5 de DRC teve pouco ou nenhum efeito na mortalidade por todas as causas e na mortalidade por causa cardiovascular, preveniu paratireoidectomia cirúrgica e hipercalcemia, mas aumentou a ocorrência de hipocalcemia, náuseas e vômitos. Em relação aos parâmetros bioquímicos, o cinacalcete diminuiu os níveis de PTH e de cálcio, mas teve pouco ou nenhum efeito nos níveis de fósforo.

Com relação ao efeito do cinacalcete sobre desfechos ósseos, como fratura e alteração dos padrões histomorfométricos, foram recentemente publicados dois artigos. Um refere-se à análise secundária do estudo EVOLVE referido neste PCDT. Moe *et al.* (102) avaliaram risco de fratura e demonstraram que houve fratura em 255 de 1.935 (13,2%) pacientes no grupo placebo e em 238 de 1.948 (12,2%) pacientes randomizados para cinacalcete (RR 0,89; IC 95% 0,75-1,07) favorecendo cinacalcete. Após ajustes para características dos pacientes e múltiplas fraturas, o risco foi de 0,83 (IC 95% 0,72 a 0,98). Também observaram que o risco de fratura era maior em pacientes mais velhos e o efeito do cinacalcete pareceu ser mais importante.

O estudo multicêntrico BONAFIDE (não controlado) avaliou histomorfometria óssea com o uso de cinacalcete em 77 pacientes adultos em diálise com PTH \geq 300 pg/mL submetidos a biópsia óssea antes e após 6-12 meses de tratamento. O PTH diminuiu de 985 pg/mL no basal para 480 pg/mL no final do estudo e foi observada redução na taxa de remodelação óssea, particularmente da taxa de formação óssea, do perímetro de osteoblastos/osteócitos e áreas de erosão óssea. O número de pacientes com parâmetros de histomorfometria considerado normal foi de nove pacientes no início de estudo e 20 pacientes



no final. Não foi avaliado o impacto clínico resultante desses achados e não havia grupo controle para avaliar o impacto da terapia com análogos de vitamina D nesses mesmos parâmetros (103).

Baseado nesses dados e no relatório de recomendação da CONITEC, o cinacalcete é recomendado neste PCDT para pacientes com DRC e HPTS como aditiva a terapia convencional, conforme o item critérios de inclusão.

7.3 FÁRMACOS

Carbonato de cálcio: comprimido de 1.250 mg equivalente a 500 mg de cálcio

Cloridrato de Sevelamer: comprimido revestido de 800 mg

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

Paricalcitol: ampolas de 1 mL com 5,0 µg/mL

Cinacalcete: comprimidos de 30 mg e 60 mg

Desferroxamina: frasco-ampola com 500 mg de pó liofilizado + ampolas de 5 mL de água para injetáveis

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Carbonato de cálcio: a dose deve, preferencialmente, ser dividida em três vezes, e administrada junto com cada refeição contendo fósforo e ajustada de acordo com os níveis de fósforo e cálcio. Recomenda-se início com 500 mg de cálcio, via oral, com aumento conforme a necessidade e tolerância até dose máxima de 2.500 mg de cálcio elementar em crianças (cerca 6.000 mg de carbonato de cálcio) e dose máxima de 2.000 mg de cálcio elementar em adultos (cerca de 5.000 mg de carbonato de cálcio).

- Cloridrato de sevelamer: iniciar com 800 mg junto com cada refeição contendo fósforo, devendo a dose ser ajustada de acordo com os níveis de fósforo, visando redução para valores abaixo de 5,5 mg/dL. É importante seu uso via oral junto com as refeições, duas ou três vezes por dia. A dose pode ser aumentada ou diminuída em um comprimido por refeição em intervalos de duas semanas. A dose máxima recomendada é de 7.200 mg/dia. Deve-se sempre utilizar a menor dose possível com base na dosagem de fósforo sérico.

Recomendações para titulação da dose:

Fósforo sérico	Dose de sevelamer
> 6 mg/dL	aumentar um comprimido por refeição em intervalos de 2 semanas até dose máxima
3,5-6 mg/dL	manter a dose vigente
< 3,5 mg/dL	diminuir um comprimido por refeição

- Calcitriol: pacientes com DRC estágio 3 e 4: dose inicial de 0,25-0,5 mcg/dia por via oral. Pacientes com DRC estágio 5 não em diálise: dose inicial de 0,25-0,5 µg/dia ou 0,5-1 µg, três vezes por semana. Em crianças e adolescentes com DRC estágio 3 e 5 não em diálise:



dose inicial deve ser de acordo com o peso do paciente: < 10 kg: 0,05 µg em dias alternados; 10-20 kg: 0,1-0,15 µg /dia e > 20 kg: 0,25 µg/dia.

Pacientes com DRC estágio 5 em diálise:

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

b) Via intravenosa: 1-2 mcg, três vezes por semana, após a diálise.

c) Pacientes pediátricos com DRC estágio 5 em diálise, as doses de calcitriol podem ser administradas por via oral ou intravenosa. As doses iniciais são sugeridas conforme níveis séricos de PTH: PTH entre 300 – 500 pg/mL: 0,0075 mcg/Kg 3 vezes por semana (dose máxima de 0,25 mcg/dose); PTH entre 500 – 1000 pg/mL: 0,015 mcg/Kg 3 vezes por semana (dose máxima de 0,5 mcg/dose); PTH acima 1000 pg/mL: 0,025 mcg/Kg 3 vezes por semana (dose máxima 1 mcg/dose). As doses de calcitriol serão ajustadas de acordo com os níveis séricos de cálcio e fósforo, com aumentos de 50% da dose se PTH sérico diminuir menos de 30% após 3 meses de tratamento. A dose deve ser regulada pelos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH conforme especificado na sessão monitorização.

As doses orais ou injetáveis são equivalentes. Portanto cada ampola de calcitriol de 1 mcg equivale a 4 comprimidos de calcitriol 0,25 mcg.

As doses de calcitriol serão ajustadas de acordo com os níveis séricos de cálcio e fósforo, com aumentos de 0,25 a 0,5 mcg a cada 4 semanas e de acordo com os níveis séricos de PTH intacto dosados ao menos duas vezes por ano. Não existem doses máximas recomendadas desses dois medicamentos, no entanto deve-se evitar altas doses devido ao risco de hipercalcemia e a dose deve ser regulada pelos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH conforme especificado na sessão monitorização.

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

- Paricalcitol: dose inicial 0,04-0,1 µg/kg (2,8-7 mcg) por sessão de hemodiálise (três vezes por semana). A dose máxima recomendada do medicamento é de 40 microgramas. Deve ser administrado por via intravenosa, em *bolus*, com infusão lenta para minimizar a dor (pelo menos 30 segundos de duração), em dias alternados, a qualquer momento durante a diálise. Tanto os níveis de cálcio e fósforo devem ser monitorados e, na ocorrência de hipercalcemia ou hiperfosfatemia, a dose do paricalcitol deve ser ajustada até que estes parâmetros sejam normalizados ou interrompida nos casos que estes parâmetros não normalizem. Ao reiniciar o medicamento, este deve ser administrado em uma menor dose. As doses poderão ser diminuídas quando os níveis de PTH começarem a diminuir em resposta à terapia ou elevada em 2 a 4 µg, a intervalos de duas a quatro semanas nos casos em que o nível de PTH não diminua mais do que 30% do valor inicial. Se o nível de PTH diminuir para menos de 150 pg/mL, a dosagem de paricalcitol deve ser diminuída.

- Cinacalcete: a dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia, preferencialmente após a maior refeição, sendo geralmente, após o almoço. Essa dose pode ser ajustada a cada 2-4 semanas, mas é recomendado que aumentos da dose após 1 a 2 meses



de tratamento, aumentando na dose de 1 comprimido de 30 mg até o máximo de 180 mg, uma vez ao dia, sempre acompanhando os níveis de cálcio, fósforo e PTH intacto. O paciente somente deve iniciar o cinacalcete se apresentar cálcio total > 8,4 mg/dL ou valores dentro ou acima da referência de normalidade do método. Nos casos de hipocalcemia persistente (cálcio sérico inferior a 8,5 mg/dL) mesmo em uso de quelantes de cálcio e/ou análogos da vitamina D, a dose deve ser reduzida ou mesmo suspensa.

- DFO: para o teste diagnóstico, administrar 5 mg/kg em uma hora (ver item diagnóstico). Para tratamento de intoxicação por alumínio:

a) Aumento no alumínio maior que 300 mcg/L ou efeitos colaterais durante o teste diagnóstico: 5 mg/kg uma vez por semana por 4 meses. A DFO deve ser administrada de uma 1 a 5 horas antes da hemodiálise. Após os 4 meses de terapia, a DFO deve ser suspensa por 1 mês e repetido o teste diagnóstico.

b) Aumento entre 50 e 299 mcg/L e sem efeitos colaterais durante o teste: 5 mg/kg uma vez por semana por 2 meses. Nesses casos, a DFO deve ser administrada na última hora da hemodiálise. Após os 2 meses de tratamento, a DFO deve ser suspensa por 1 mês e o teste deve ser repetido.

c) Aumento menor do que 50 mcg/L e sem efeitos colaterais: a DFO não é administrada por 1 mês e então o teste é repetido. Se, nesse teste, o aumento também for menor que 50 mcg/L, a DFO é suspensa por 4 meses e o teste é realizado novamente. Se, nesse último teste, o aumento novamente for menor que 50 mcg/L, a DFO é suspensa em definitivo.

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

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes com diagnóstico de doença do metabolismo ósseo associada à DRC devem ser tratados continuamente e interrupção ou modificação do tratamento deve ser avaliado individualmente para cada paciente, mesmo que as alterações dos níveis de cálcio, fósforo e PTH estiverem controlados com os medicamentos preconizados neste PCDT. Os fatores que podem ocasionar a interrupção do tratamento são o transplante renal, a correção de distúrbios metabólicos do hiperparatireoidismo secundário por paratireoidectomia e nos casos de intoxicação por alumínio. Por essas razões, o tratamento deve ser reavaliado semestralmente, quando o paciente estiver em tratamento cronicamente, ou mais frequentemente, se apresentar alguma alteração no quadro clínico ou laboratorial.

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

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Normalização dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo;
- Redução nos níveis séricos de fósforo para menos de 5,5 mg/dL (para pacientes em diálise) e 4,5 mg/dL (para pacientes com DRC não em diálise);
- Melhora dos sintomas de osteodistrofia renal;
- Redução de necessidade de paratireoidectomia.

Com esses medicamentos, também é esperado reduzir o risco de fraturas e incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes com DRC, assim como melhorar a sobrevida, porém esse benefício não foi demonstrado em ECRs com boa qualidade metodológica.



Os benefícios esperados com a DFO são a regressão dos sinais e sintomas de intoxicação por alumínio e a melhora da histologia óssea, quando esta for avaliada.

8. MONITORIZAÇÃO

Inexistem estudos que embasem a periodicidade dos exames laboratoriais para monitorização do tratamento. A recomendação atual é de fazer a monitorização baseada nas alterações iniciais (do diagnóstico), no estágio da DRC e no tratamento em uso (2). Portanto, recomenda-se dosar cálcio, fósforo e PTH séricos a cada 6-12 meses em pacientes com DRC estágio 3.

Nos pacientes com DRC estágio 4, recomenda-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada 3-6 meses e PTH a cada 6-12 meses. Nos pacientes em estágio 5 não em TRS, a recomendação é dosar no soro cálcio e fósforo a cada 1-3 meses e PTH a cada 3-6 meses.

Nos pacientes com DRC estágio 5 em TRS, recomenda-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada mês e PTH a cada 3 meses.

Em pacientes que estejam em tratamento para DMO-DRC e osteodistrofia renal e que tenham anormalidades identificadas nos exames iniciais ou de monitorização, é aconselhável aumentar a frequência desses exames (cálcio e fósforo mensais e PTH a cada 2-3 meses), para a identificação de resposta ao tratamento e de possíveis efeitos adversos. Nos pacientes em TRS, o nível de PTH desejado é duas a nove vezes o limite superior do método utilizado (em geral PTH entre 150-600 pg/mL).

O carbonato de cálcio como quelante intestinal de fósforo deve ser suspenso se houver efeitos colaterais não tolerados pelo paciente, particularmente gastrointestinais, e em casos de hipercalcemia. O uso do sevelamer deve ser suspenso em pacientes que desenvolvam hipofosfatemia ou obstrução intestinal. Sugere-se que os quelantes de fósforo contendo cálcio também devem ter suas doses reduzidas ou ser suspensos se o PTH diminuir abaixo de duas vezes o limite superior do método, com preferência ao uso do sevelamer.

A hipercalcemia é a principal complicação do tratamento com análogos de vitamina D. Nos pacientes com DRC em estágio 3 a 5, no ECR que comparou alfacalcidol com placebo (69), ocorreu hipercalcemia em 14% dos pacientes do grupo do alfacalcidol comparado com 3% do grupo placebo. No estudo que comparou calcitriol com placebo (68), oito pacientes do grupo tratamento desenvolveram hipercalcemia, enquanto nenhum paciente do grupo placebo desenvolveu essa complicação. Nos pacientes em TRS, no ECR que comparou calcitriol com placebo, 16% dos pacientes em uso do medicamento ativo desenvolveram hipercalcemia, enquanto que essa complicação aconteceu em 5% dos pacientes em uso de placebo (73). Em pacientes que estão em uso destes medicamentos e que desenvolvem hipercalcemia ou hiperfosfatemia, estes devem ter sua dose reduzida em 50% ou ser suspenso. A mesma conduta deve ser tomada se o PTH diminuir abaixo de 150 pg/mL. Importante ao iniciar qualquer um destes medicamentos, dosar o cálcio e o fósforo nas primeiras 2 a 4 semanas.

Pacientes que estão em uso de cinacalcete devem ter seu cálcio sérico dosado após 1 a 2 semanas do início do tratamento ou após alteração da dose. Nos casos em que ocorra hipocalcemia (cálcio < 8,4 mg/dL ou abaixo do limite inferior do método utilizado), o cinacalcete deve ter sua dose reduzida em 50% ou ser suspenso, principalmente se houver hipocalcemia severa (< 7,5 mg/dL) ou sintomática mesmo que cálcio fique entre 7,5 e 8,4 mg/dL. Para prevenir e tratar a hipocalcemia, considerar a adição de quelantes de cálcio e



análogos da vitamina D, os quais podem corrigir e prevenir hipocalcemia, além de favorecer controle do HPTS com doses menores dos medicamentos. Essa medida pode trazer o benefício de doses menores, com menor custo, maior eficácia e menor risco de efeito colateral com doses maiores. Outra indicação de suspensão desse medicamento é a queda do PTH abaixo de duas vezes o limite superior do normal. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comum no uso de cinacalcete, principalmente no início da terapia. É sugerido tomar o medicamento junto com a principal refeição. Recomenda-se cautela com uso de antieméticos, incluindo metoclopramida, já que podem causar prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma em pacientes com cardiopatia.

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

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de seu uso.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;76(Suppl 113):S1-130.
2. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(3):770-9.
3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2208-18.
4. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1788-93
5. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008;35(2):329-44, vii.
6. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):913-21.



7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
8. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 25/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>.
9. Drüeke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 5:32-3.
10. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.
11. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006;70(2):351-7.
12. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, Jaar BG, Fink NE, Parekh RS, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1650-8.
13. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-30.
14. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17(1):38-44.
15. Da J, Xie X, Wolf M, Disthabanchong S, Wang J, Zha Y, et al. Serum Phosphorus and Progression of CKD and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):258-65.
16. Kanbay M, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif.* 2009;27(2):220-30.
17. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 Suppl 2:51-62.
18. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-17.
19. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-83.
20. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(1):396-9.
21. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):672-9.



22. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jan 2016]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
23. Araújo SM, Ambrosoni P, Lobão RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl.* 2003(85):S54-6.
24. Norman ME, Mazur AT, Borden S 4th, Gruskin A, Anast C, Baron R, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr.* 1980;97(2):226-32.
25. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.
26. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2):S56-68.
27. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24(3):209-16.
28. Lima EM, Gesteira MF, Bandeira MF. Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):189-247.
29. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol.* 2005;63(4):284-9.
30. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(3):506-12.
31. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, Lemoniatou E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(10):1874-84.
32. Barata J, D'Haese P, Pires C, Lamberts L, Simões J, De Broe M. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(1):125-32.
33. Custódio MR, Canziani ME, Moysés RM, Barreto FC, Neves CL, de Oliveira RB, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2013;35(4):308-22.
34. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(9):1623-8.
35. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1480-8.
36. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):683-92.



37. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machezano R, Love TE, Porter D, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end stage renal disease. *JAMA*. 2009;301(6):629-35.
38. Caldeira D, Amaral T, David C, Sampaio C. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis. *J Ren Nutr*. 2011;21(4):285-94.
39. Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD010350. doi:10.1002/14651858.CD010350.
40. Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, Elias RM, Abensur H, Romão JE Jr, et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1244-51.
41. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 3:57-61.
42. Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(8):701-8.
43. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 1986;315(3):157-61.
44. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int*. 1989;36(5):897-903.
45. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD006023.
46. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int*. 1999;55(1):299-307.
47. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(12):2907-14.
48. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(9):2303-10.
49. Chen N, Wu X, Ding X, Mei C, Fu P, Jiang G, et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):152-60.
50. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, Rezabek MS, Balwit JM. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(2):133-45.



51. Braun J, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schulz W, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol.* 2004;62(2):104-15.
52. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(4):694-701.
53. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):619-37.
54. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2000;101(8):850-5.
55. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology.* 1994;192(3):625-30.
56. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1253-60.
57. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology.* 1980;137(3):609-16.
58. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
59. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72(9):1130-7.
60. Suki WN; Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2008;18(1):91-8.
61. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):438-41.
62. Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(4):315-9.
63. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9900):1268-77.
64. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 5;11(2):232-44



65. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
66. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8.
67. Figueiredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):4-11.
68. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(5):929-36.
69. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ.* 1995;310(6976):358-63.
70. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD008175. doi:10.1002/14651858.CD008175.
71. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):840-53.
72. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;73(6):771-7.
73. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1986;26(4):185-91.
74. Tonelli M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: nothing new under the sun. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):880-1.
75. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol.* 2013;14:199.
76. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994;45(6):1710-21.
77. Haiyang Zhou, Chenggang Xu. Comparison of intermittent intravenous and oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol.* 2009;71(3):276-85.
78. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):759-62.
79. Sampaio EA, Moysés RM. Paratireoidectomia na DRC. *J Bras Nefrol.* 2008;30(Supl 2):27-9.
80. Clair F, Leenhardt L, Bourdeau A, Zingraff J, Robert D, Dubost C, et al. Effect of calcitriol in the control of plasma calcium after parathyroidectomy. A placebo-controlled, double-blind study in chronic hemodialysis patients. *Nephron.* 1987;46(1):18-22.



81. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010;31(2):165-70.
82. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(8):1427-32.
83. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):391-400.
84. Han T, Rong G, Quan D, Shu Y, Liang Z, She N, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *BioMed Res Int*. 2013;2013:320560.
85. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003;63(4):1483-90.
86. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349(5):446-56.
87. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2006;70(10):1858-65.
88. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(3):277-84.
89. Moe S, Wazny LD, Martin JE. Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: a randomized, crossover trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15(1):e36-43.
90. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, Colloton M, Karbon W, Scherrer J, Shatzen E, Rishton G, Scully S, Qi M, Harris R, Lacey D, Martin D. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(2):627-35.
91. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003;63(1):248-54.
92. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1017-24.
93. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*. 2005;67(2):760-71.
94. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):36-45.



95. Zhang Q, Li M, You L, Li H, Ni L, Gu Y, et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10): e48070.
96. Li D, Shao L, Zhou H, Jiang W, Zhang W, Xu Y. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(1):68-77.
97. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1327-39.
98. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Pétavy F, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):146-52.
99. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-94.
100. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001436.
101. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006254.
102. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1466-75.
103. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015;87(4):846-56.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
Calcitriol, Paricalcitol, Cinacalcete, Sevelamer e Desferroxamina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos **calcitriol, paricalcitol, cinacalcete, desferroxamina e sevelamer**, indicados para o tratamento do **Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica**.

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

Assim declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes benefícios:

- normalização dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo;
- redução nos níveis de fósforo no sangue;
- melhora dos sintomas da doença;
- redução de necessidade de retirada da glândula paratireoide;
- redução do risco de fraturas e incidência de eventos cardiovasculares;
- para a desferroxamina: regressão dos sinais e sintomas de intoxicação por alumínio.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;



- a segurança para o uso dos medicamentos calcitriol, paricalcitol e cinacalcete durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto que podem ser excretado pelo leite materno;

- efeitos adversos do calcitriol e paricalcitol: aumento dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza. Alguns efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição do desejo sexual, irritabilidade, coceiras, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo no sangue, aumento do colesterol, aumento das enzimas do fígado ALT e AST, perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose, que é o sintoma mais raro.

- efeitos adversos do cinacalcete: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, prisão de ventre, reações de hipersensibilidade, problemas na pele, dores musculares, diminuição ou falta de apetite, convulsões, tonturas, dormências, dor de cabeça, pressão baixa, infecção respiratória, falta de ar, tosse, agravamento da insuficiência cardíaca, diminuição do cálcio e aumento do potássio no sangue.

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

- efeitos adversos do sevelamer: diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, aumento ou diminuição da pressão arterial, tosse, dor de cabeça, infecções e dor.

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

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse 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 sendo atendido, inclusive em caso de 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

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

() calcitriol

() paricalcitol

() cinacalcete

() desferroxamina

() sevelamer

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: _____		