

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DISTÚRBIO MINERAL ÓSSEO
NA DOENÇA RENAL CRÔNICAPORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 15, DE 04 DE AGOSTO DE 2022

INTRODUÇÃO

A **doença renal crônica (DRC)** se expressa acompanhada de comorbidades que potencializam o risco de perda da função renal como os distúrbios do metabolismo ósseo mineral (DMO) que levam à doença óssea e cardiovascular. Além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, o Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC) é fator de risco para calcificação vascular e associa-se à miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte por causa cardiovascular.

Alterações no metabolismo mineral e ósseo são frequentes na DRC e observadas já nos estágios iniciais da DRC (tabela a seguir).

O **hiperparatireoidismo secundário (HPTS)** é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC.

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

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

DIAGNÓSTICO

A **maioria é assintomática** até os estágios avançados do DMO-DRC → recomenda-se iniciar a monitorização laboratorial mesmo em pacientes sem sinais clínicos.

Sinais e sintomas nos estágios avançados: dores ósseas e articulares, mialgia, fraqueza muscular, fraturas, ruptura de tendões, prurido, calcificações extra esqueléticas e calcifilaxia. Em crianças, são comuns as deformidades ósseas e o atraso no crescimento.

Monitorização laboratorial dos níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide (PTH) e fosfatase alcalina (FA) deve ser iniciada a partir do estágio 3 da DRC em adultos e do estágio 2 em crianças (ver tabela abaixo).

Monitorização dos níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo, PTH, FA de acordo com o estágio da DRC.

DRC (Doença renal crônica)	25-hidroxivitamina D (UI)	Cálcio total (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	PTH (pg/mL)	FA (UI/l)
Estágio 3*	anual	anual	anual	anual	anual**
Estágio 4	semestral	semestral	semestral	semestral	anual**
Estágio 5 não dialítico	semestral	trimestral	trimestral	semestral	semestral**
Estágio 5D em diálise	semestral	mensal	mensal	trimestral	trimestral

*Se crianças, a partir do estágio 2; ** ou mais frequentemente, se PTH elevado.

Diagnóstico e condutas → basear em medidas repetidas observando as tendências das alterações.

O diagnóstico da hiperfosfatemia é laboratorial, com ponto de corte de 4,5 mg/dL de fósforo; porém, nos pacientes em diálise, é considerado aceitável nível de fósforo de até 5,5 mg/dL. O cálcio sérico deve ser mantido nos limites da normalidade, geralmente entre 8,5 a 10 mg/dL.

Pacientes pediátricos → atentar para limites de cálcio e fósforo de acordo com a faixa etária.

Vitamina D (25-hidroxivitamina D (calcidiol)):

Deficiência → < 15 ng/mL (25 nmol/L).

Insuficiência → entre 15 e 30 ng/mL (50 a 80 nmol/L).

CID 10

N18.2 DRC estágio 2

N18.3 DRC estágio 3

N18.4 DRC estágio 4

N18.5 DRC estágio 5

N25.0 Osteodistrofia Renal

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- 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.

Os benefícios esperados com o uso de desferroxamina são a regressão dos sinais e sintomas de intoxicação por alumínio.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados critérios de inclusão e exclusão de doentes, a duração e a monitorização do tratamento, além da verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes de DMO-DRC devem ser atendidos em serviços especializados em nefrologia, para adequado diagnóstico, inclusão no Protocolo de tratamento e acompanhamento. Verificar na RENAME vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos, neste PCDT, pacientes crianças e adultos com DMO secundário à DRC.

Para o tratamento da hiperfosfatemia com quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio), o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios de elegibilidade para o uso:

Adultos

- DRC estágios 3 a 5 com fósforo acima de 4,5 mg/dL, sem hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para albumina sérica) e sem calcificação vascular;
- DRC estágio 5D com fósforo acima de 5,5 mg/dL, sem hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para albumina sérica) e sem calcificação vascular e com PTH acima de 300 pg/mL.

Crianças e adolescentes

- DRC estágios 1 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária, sem hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para albumina sérica) e sem calcificação vascular;
- 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 a 18 anos), sem hipercalcemia (cálcio sérico corrigido para albumina sérica) e sem calcificação vascular.

Para o tratamento da hiperfosfatemia com quelantes não à base de cálcio (cloridrato de sevelâmer), o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios de elegibilidade para o uso:

Adultos

- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL;
- DRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL; ou
- Pacientes com 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 normal ou acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio; ou
- 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 a 18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina normal ou 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.

Para o tratamento do HPTS, o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios de elegibilidade para o uso:

• Para o medicamento calcitriol:

- Crianças com DRC estágios 2 a 5D com níveis séricos de PTH acima do limite superior da normalidade;
- Adultos portadores de DRC estágio 3A a 5 com níveis séricos de PTH acima dos valores da normalidade;
- Pacientes com síndrome da fome óssea após realização de paratireoidectomia;
- Pacientes em diálise peritoneal com níveis séricos de PTH acima de 300 pg/mL.

• Para o medicamento paricalcitol:

- Pacientes adultos com DRC 5D com níveis séricos de PTH igual ou acima de 300 pg/mL e com normo- ou hipocalcemia.

• Para o medicamento cinacalcete:

- Pacientes adultos com DRC em diálise há pelo menos 3 meses, com níveis séricos de PTH igual ou acima de 300 pg/mL e na ausência de hipocalcemia;
- Pacientes adultos transplantados renais com níveis séricos de PTH igual ou acima de 120 pg/mL;
- Pacientes adultos transplantados renais com hipercalcemia.

Para o diagnóstico ou tratamento da intoxicação por alumínio com desferroxamina (DFO), o paciente deve apresentar um dos seguintes critérios de elegibilidade para o uso:

- 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 à 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.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes gestantes ou lactantes com DMO-DRC estágios 2 a 5D. Também serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizados. Adicionalmente, serão excluídos do uso do referido medicamento os pacientes que apresentem, pelo menos, um dos seguintes critérios:

- Para os quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio): hipercalcemia. O seu uso também deve ser evitado se nível sérico de PTH inferiores a 150 pg/mL.
- Para o calcitriol: hiperfosfatemia ou hipercalcemia (nível sérico corrigido para albumina).
- Para o paricalcitol: hiperfosfatemia ou hipercalcemia, DRC estágios 3 a 5, crianças.
- Para o cinacalcete: hipocalcemia, DRC estágios 3 a 5, pacientes transplantados renais com hipercalcemia de etiologias não relacionadas ao HPTS.
- Para a desferroxamina: concentrações séricas de alumínio não estimuladas maiores que 200 mcg/L (risco de neurotoxicidade). Esses pacientes devem ter seu programa de TRS intensificado para diminuição do nível de alumínio antes de receber a DFO.

TRATAMENTO

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

- Hiperfosfatemia secundária à DRC → dieta com restrição de fósforo (800 a 1.000 mg ao dia) e adequação dialítica.
- A concentração de cálcio do dialisato deve ser individualizada.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Controle da hiperfosfatemia, com o uso de quelantes de fósforo, e no tratamento do HPTS, com o uso da vitamina D, análogos de vitamina D não seletivos e seletivos e cinacalcete.

Hiperfosfatemia:

Quelantes de Fósforo → à base de cálcio (carbonato ou acetato de cálcio) e não à base de cálcio (sevelâmer). A escolha do quelante dependerá dos níveis de cálcio e do PTH.

- O carbonato de cálcio é a primeira escolha entre os quelantes de fósforo contendo cálcio.

- 1^a escolha para pacientes adultos com DRC estágios 3 a 5 com fósforo acima de 4,5 mg/dL, na ausência de hipercalcemia e da calcificação vascular e para pacientes com DRC estágio 5D com fósforo acima de 5,5 mg/dL, sem hipercalcemia e sem calcificação vascular e com PTH acima de 300 pg/mL.

Importante: atentar para possibilidade de sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalcemia, o que exige a redução da dose de análogos da vitamina D e o ajuste da concentração de cálcio na solução de diálise.

- O cloridrato de sevelâmer não contém cálcio nem alumínio → alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados.

- 1^a escolha para pacientes adultos com DRC em fase não dialítica e níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL ou em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL.

Trocando o uso do carbonato de cálcio pelo cloridrato de sevelâmer:

- Se persistir níveis elevados de fósforo ou apresentar cálcio sérico elevado, após a suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso de vitamina D);
- se houver redução dos níveis de cálcio no dialisato, ou seja, concentração de cálcio de 2,5 mEq/L, se possível, em pacientes com hipercalcemia ou apresentar níveis séricos de PTH abaixo de 150 pg/mL.

Obs.: para tratar pacientes não dialíticos, quelantes à base de cálcio devem ser evitados se o nível sérico de PTH estiver inferior a 150 pg/mL.

HPTS:

Tratamento com calcimiméticos, calcitriol e paricalcitol para casos DRC 5D (escolha guiada pelos níveis de PTH, dose e uso concomitante de outros medicamentos, bem como pelos níveis de cálcio e fósforo).

Paricalcitol:

- 1^a opção quando PTH estiver em ascensão e >300 pg/mL na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia.
- 1^a linha em adultos DRC 5D com PTH ≥300 pg/mL e com normo ou hipocalcemia.

Cinacalcete:

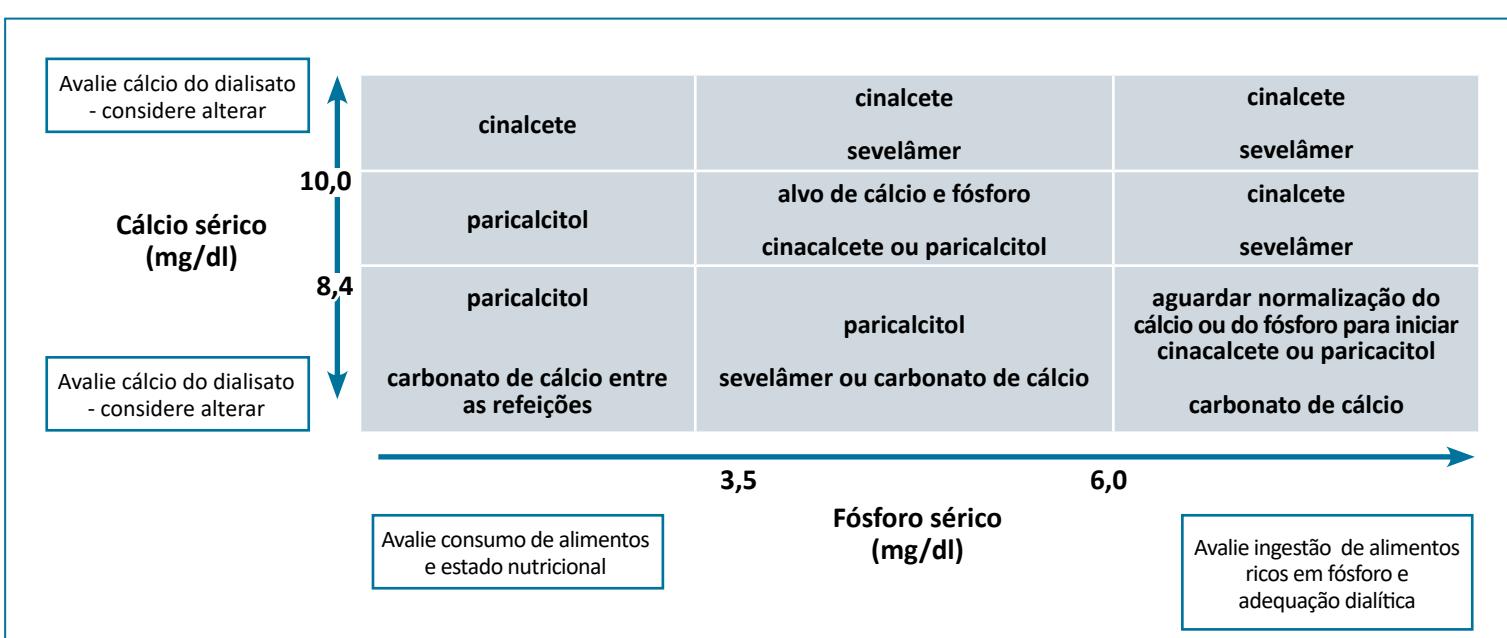
- 1^a opção quando PTH estiver em ascensão e >300 pg/mL na presença de hipercalcemia e hiperfosfatemia;
- 1^a linha em adultos DRC em diálise há pelo menos 3 meses, com PTH ≥300 pg/mL e na ausência de hipocalcemia;
- 1^a linha para adultos transplantados renais com PTH ≥120 pg/mL ou com hipercalcemia.

Paricalcitol e cinacalcete são terapias complementares (associar quando, após 3 meses de uso de um, o PTH alvo (entre 150 e 300 pg/mL) não é atingido, na ausência de contraindicação do outro e com dieta, quelante de fósforo e diálise adequados).

Calcitriol:

- 1^a escolha em crianças DRC 2 a 5D com PTH acima do limite superior da normalidade; para adultos DRC 3A a 5 com PTH acima dos valores da normalidade; na síndrome de fome óssea (pós paratireoidectomia) e para pacientes em diálise peritoneal com níveis séricos de PTH >300 pg/mL.

A figura a seguir traz o fluxo de tratamento da hiperfosfatemia e do HPTS secundário à DRC em pacientes em diálise e com PTH > 300 pg/mL, de acordo com os níveis de cálcio e fósforo.



TRATAMENTO (continuação)

FÁRMACOS

- Calcitriol: cápsula de 0,25 mcg.
- Carbonato de cálcio: comprimido de 1.250 mg (500 mg de cálcio elementar).
- Cinacalcete: comprimido revestido de 30 mg e 60 mg.
- Cloridrato de sevelâmer: comprimido revestido de 800 mg.
- Desferroxamina: frasco-ampola (500 mg pó liofilizado) solução injetável.
- Paricalcitol: ampola (5 mcg/mL) contendo 1 mL de solução.

Tempo de tratamento → contínuo, com avaliações semestrais.

Interrupção do tratamento → em casos de transplante renal, correção de distúrbios do HPTS por paratireoidectomia e nos casos de intoxicação por alumínio. Lembrar → uso de desferroxamina para diagnóstico e tratamento da intoxicação por alumínio em pacientes com DMO-DRC.

Para maiores informações consulte item 6. Tratamento do PCDT Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica da PT nº15, de 04 de agosto de 2022.

 MONITORIZAÇÃO

Ficar atento para eventos adversos e alterações expressivas de níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH.

Estágio DRC	Periodicidade de monitorização dos níveis séricos		
	cálcio	fósforo	PTH
3	6 a 12 meses	6 a 12 meses	6 a 12 meses
4	3 a 6 meses	3 a 6 meses	6 a 12 meses
5	1 a 3 meses	1 a 3 meses	3 a 6 meses
5D	mês a mês	mês a mês	a cada 3 meses

Pacientes em tratamento p/DMO-DRC com anormalidades nos exames iniciais ou de monitorização → aumentar a frequência dos exames (cálcio e fósforo mensais e PTH a cada 3 meses), para identificação de resposta ao tratamento e possíveis eventos adversos. Nos pacientes submetidos a TRS, o nível sérico de PTH desejado é 2X a 9X o limite superior do método utilizado (entre 150 a 600 pg/mL).

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. Já os pacientes em tratamento de síndrome da fome óssea, devem ter os níveis séricos de cálcio e fósforo monitorados semanalmente, nas primeiras 4 semanas após a alta hospitalar, e quinzenalmente até o término da fome óssea. Após o término da fome óssea, os níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e 25-hidroxivitamina D devem ser monitorados a cada 3 meses no primeiro ano. Nos anos subsequentes, a monitorização deve ser realizada, no mínimo, a cada 6 meses em pacientes em diálise, e anualmente em pacientes transplantados com função renal estável.

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

Para maiores informações consulte item 8. Monitorização do PCDT Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica da PT nº15, de 04 de agosto de 2022.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 15, de 04 de agosto de 2022 e pode ser acessada em https://www.gov.br/cohitec/pt-br/midias/protocolos/copy_of_DistrbioMineralsseonaDoenaRenalCrnica.pdf