

MINISTÉRIO DA SAÚDE

RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA

PORTEIRA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS

Nº 02, DE 11 DE JANEIRO DE 2022



INTRODUÇÃO

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

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

Essas doenças podem ser classificadas de acordo com sua etiopatogenia (genéticas ou adquiridas) e com a deficiência mineral subjacente (calcipênicos ou fosfopênicos), conforme o quadro:

Classificação dos raquitismos e osteomalácia

GENÉTICOS	ADQUIRIDOS
CALCIOPÊNICOS <ul style="list-style-type: none"> Tubulopatias renais perdedoras de cálcio ou fósforo <ul style="list-style-type: none"> Acidose tubular renal Síndrome de Fanconi Doença de Dent Distúrbios do metabolismo da vitamina D <ul style="list-style-type: none"> Deficiência da síntese de 25OHD Deficiência da síntese de 1,25(OH)₂D Resistência à vitamina D 	CALCIOPÊNICOS <ul style="list-style-type: none"> Carência Nutricional <ul style="list-style-type: none"> Deficiência dietética de cálcio Deficiência de vitamina D (baixa exposição ao sol; uso de vestimenta que cobre todo o corpo; uso excessivo de protetor solar) Síndromes disabsortivas <ul style="list-style-type: none"> Doença celíaca Doenças inflamatórias intestinais Medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina D, do cálcio e do fósforo <ul style="list-style-type: none"> Glicocorticoides sistêmicos Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) Antiácidos (contendo cálcio, fosfato ou alumínio; inibidores da bomba de próton) Antirretrovirais: tenofovir, lopinavir Doenças crônicas <ul style="list-style-type: none"> Hepatopatias Doença renal crônica HIV/AIDS
FOSFOPÊNICOS <ul style="list-style-type: none"> Doenças metabólicas hereditárias <ul style="list-style-type: none"> Raquitismos hipofosfatêmicos (RH) Aumento da excreção renal de fósforo <ul style="list-style-type: none"> RH ligado ao cromossoma X RH autossômico dominante RH autossômico recessivo Síndrome de McCune Albright Síndrome do nevus epidérmico 	FOSFOPÊNICOS <ul style="list-style-type: none"> Osteomalácia induzida por tumor produtor de FGF23

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base nos fatores de risco, predisposição genética, histórico alimentar e apresentação clínica, e confirmado por marcadores bioquímicos e radiológicos e, se necessário, histomorfométrico e genético.

CID 10

- E55.0** Raquitismo ativo
- E55.9** Deficiência não especificada de vitamina D
- E64.3** Sequelas do raquitismo
- E83.3** Distúrbios do metabolismo do fósforo
- M83.0** Osteomalácia puerperal
- M83.1** Osteomalácia senil
- M83.2** Osteomalácia do adulto devido à má-absorção
- M83.3** Osteomalácia do adulto devido à desnutrição
- M83.8** Outra osteomalácia do adulto

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Nos casos de raquitismo ou osteomalácia secundários à deficiência nutricional de cálcio e vitamina D, espera-se resolução dos sintomas, das alterações bioquímicas associadas, da mineralização óssea e melhora das deformidades esqueléticas (de acordo com o grau das deformidades e com o tempo em que se instalaram). A normalização da hipofosfatemia é o primeiro sinal mensurável e a normalização da excreção urinária de cálcio é um indicador de melhora dos níveis de vitamina D.

Objetiva-se melhora da mobilidade funcional, redução da dor, evitar ou minimizar o risco de procedimentos cirúrgicos ortopédicos e intervenções odontológicas, minimizar o absenteísmo escolar e profissional e contribuir com a integração do indivíduo nas atividades sociais.

TEMPO DE TRATAMENTO

- Raquitismo e osteomalácia secundários à deficiência de vitamina D manter até a normalização das alterações bioquímicas, radiológicas e a resolução dos sintomas; após, utilizar dose de manutenção.
- Em uso de calcitriol manter até o término do crescimento dos adolescentes.
- Com raquitismo, HLX e osteomalácia precisam ser avaliados individualmente quanto à necessidade de reposição de cálcio, fósforo e calcitriol ao longo da vida.

Consultar item 7.2 do PCDT Raquitismo e Osteomalácia da Portaria nº 02, de 11 de janeiro de 2022.

Diagnóstico clínico

A criança nasce com peso e comprimento adequados e a doença se manifesta nos primeiros meses de vida (no caso genético) ou quando o insulto ambiental se impõe (no caso do adquirido). Manifestações iniciais são redução na velocidade de crescimento, fraqueza e dor muscular, aparecimento de deformidades esqueléticas. Os sinais clínicos típicos (encontrados em quadros mais avançados) são: atraso no fechamento das fontanelas; craniotabes; rosário raquítico; sulcos de Harrison; alargamento dos punhos, joelhos e tornozelos; curvatura do rádio, ulna, fêmur e tibia. Além disso, podem ser visualizadas alterações específicas de acordo com as causas do raquitismo.

Na infância e adolescência, a osteomalácia ocorre concomitantemente ao raquitismo. No adulto, ela pode ser assintomática ou estar associada a sintomas inespecíficos como dores, fraturas ósseas ou fraqueza muscular.

Um sinal clínico importante é dor à palpação da coluna lombar, pelve e extremidades inferiores. A fraqueza muscular é caracteristicamente proximal. Há dificuldade do diagnóstico precoce em pacientes adultos com osteomalácia por serem oligo ou assintomáticos, fazendo com que os pacientes cheguem aos serviços de saúde com quadros graves de múltiplas fraturas.

Diagnóstico radiológico

A avaliação radiológica de ossos longos é parte essencial da investigação.

Diagnóstico genético

Quando os achados clínicos, bioquímicos e radiográficos sugerem o diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossoma X (HLX) ou outra forma genética do raquitismo ou osteomalácia, o teste genético é preconizado.

Diagnóstico laboratorial

Inclui avaliação de marcadores bioquímicos do osteometabolismo e dosagem sérica de vitamina D. O quadro abaixo apresenta as alterações características nos exames de acordo com o tipo de raquitismo e osteomalácia

Alterações laboratoriais nas diferentes causas de raquitismo e osteomalácia

Causa/exame	Ca sérico	P sérico	PTH	25-OH Vit D	FA	Fosfatúria	Calciúria
Deficiência de Vit D	N ou ↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Dependente de Vit D (I)	↓	↓	↑	N ou ↑	↑	↑	↓
Dependente de Vit D (II)	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↓
Perda de fósforo	N	↓	N	N	↑ ou ↓	↑	N ou ↑
Acidose metabólica	N	↓	↑	N	N	↑	↑
Hipofosfatasia	N	N	N	N	↓	N	↑

Ca: cálcio, P: fósforo; 25-OH Vit D: 25-hidroxivitamina D, FA: Fosfatase alcalina, ↓:baixo; ↑:elevado; N:normal, PTH: hormônio da paratireoide, Hipofosfatasia: deficiência da enzima fosfatase alcalina.

Diagnóstico histomorfológico

A análise histomorfométrica óssea com marcação por tetraciclina é o exame padrão-ouro. Essa abordagem é raramente empregada por ser exame invasivo e pouco acessível.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

Para que o paciente seja elegível ao **tratamento com calcitriol** requer-se, adicionalmente, a presença de um dos seguintes critérios:

CRIANÇAS E ADOLESCENTES sem resposta à reposição com vitamina D2 ou D3 e cálcio, devido à raquitismo ou osteomalácia:

- dependente de vitamina D tipo I (déficit de síntese de 1,25-dihidroxivitamina D);
- dependente de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-dihidroxivitamina D);
- secundários à hipofosfatemia dependente de fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) não hipercalcíuria;
- secundários à doença hepática; ou
- secundários a tumor produtor de FGF-23 (osteomalácia induzida por tumor);

ADULTOS com raquitismo ou osteomalácia e com dor óssea ou fraturas que não se consolidam ou com hipofosfatemia secundária a medicamentos.

Para que o paciente seja elegível ao tratamento com **burosúmabe**, deve preencher o critério de **diagnóstico genético de HLX** e ter entre **um ano e 17 anos de idade**.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação excluem os pacientes do uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

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

Para o tratamento com **burosúmabe**, estão excluídos os pacientes **sem resposta terapêutica** ou que manifestem algum **evento adverso grave** ao iniciar o tratamento com este medicamento, além dos pacientes com **insuficiência renal grave** ou **doença renal em estágio terminal**, porque essas condições estão associadas a um metabolismo mineral anormal.

TRATAMENTO

Os pacientes deverão ser avaliados por equipe multidisciplinar e receber orientações para melhorar hábitos de vida, incluindo a reorganização dos hábitos alimentares, exposição correta e segura ao sol, cessação do tabagismo, redução de peso, incentivo à atividade física e redução de estresse.

Tratamento não farmacológico

- Dieta saudável com ingestão de macronutrientes, cálcio, vitamina D e fósforo;
- Exercícios; e
- Fisioterapia para otimizar ou prevenir a fraqueza muscular

Pacientes com a doença por causas específicas ou secundárias deverão ter tratamentos específicos adicionais (consultar item 6.1 do PCDT Raquitismo e Osteomalácia da Portaria nº 02, de 11 de janeiro de 2022).

Tratamento cirúrgico

As alterações provocadas pelos diversos tipos de raquitismo/osteomalácia podem levar à necessidade de procedimentos cirúrgicos ortopédicos de correção ao longo da vida do paciente.

Tratamento farmacológico

Fármacos

De acordo com o PCDT são os seguintes os fármacos disponibilizados para tratamento:

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg (corresponde a 500 mg de cálcio elementar);
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio elementar + 200 UI de D3;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio elementar + 400 UI de D3;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio elementar + 400 UI de D3;
- Fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio + 400 UI;
- Calcitriol: cápsulas de 0,250 microgramas; e
- Burosumabe: solução injetável em frascos de 10 mg/mL, 20 mg/mL ou 30 mg/mL.

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

FÁRMACOS	ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO
Vitamina D	<p>É realizado com suas formas precursoras, vitamina D2 (ergocalciferol) ou D3 (colecalciferol). Assim, são utilizadas no tratamento de crianças, adolescentes e adultos com raquitismo nutricional por deficiência de vitamina D. A recomendação atual da posologia em pediatria é sugerida segundo a faixa etária, (Ver Tabela 3 no PCDT na íntegra).</p> <p>Para adultos com deficiência de vitamina D, vários esquemas posológicos são propostos. Podem ser administradas doses semanais de 50.000 UI por 6 a 12 semanas seguidas de dose de reposição de 2.000 UI por dia.</p> <p>Em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias, de acordo com a resposta clínica e laboratorial. Uma vez que estão disponíveis associações de vitamina D com cálcio, o tratamento deve ser feito com as doses preconizadas, sempre em relação à dose de vitamina D.</p>
Calcitriol	<p>É o metabólito ativo da vitamina D, produzido nos rins a partir de sua precursora, a 25-hidroxivitamina D. A dose inicial de calcitriol para os pacientes com raquitismo dependente de vitamina D (tipo I) é de 0,01 mcg/kg por dia para crianças com peso menor que 10 kg e 0,02 mcg/kg por dia para crianças acima deste peso e adultos. Essa dose é mantida até resolução das lesões ósseas, e após é prescrita dose de manutenção que varia de 0,25 mcg a 1 mcg/dia. As doses de início e de manutenção podem variar de acordo com a gravidade da doença e a resposta ao tratamento. Os pacientes com raquitismo resistente à vitamina D (dependente tipo II) devem ser tratados inicialmente com 2 mcg de calcitriol e 1.000 mg de cálcio elemento por dia. As doses devem ser individualizadas nesses pacientes conforme a resposta clínica e laboratorial e pode-se chegar a posologias bem elevadas de calcitriol, de acordo com o grau de resistência do receptor de vitamina D. Em pacientes com doença hepática grave, na qual a síntese de calcidiol está comprometida, pode-se iniciar o calcitriol com doses de 0,01 a 0,02 mcg/kg por dia, com ajustes baseados na resposta clínica e laboratorial.</p> <p>Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário ao excesso de FGF-23, a dose preconizada de calcitriol é de 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias. Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico com hipercalemia não devem receber calcitriol, pois já apresentam esses níveis elevados.</p>
Cálcio	A administração de 500 mg/dia de cálcio elementar, seja na forma de ingestão dietética ou de suplemento, deve ser prescrita junto à reposição de vitamina D no tratamento do raquitismo nutricional, independentemente da idade ou do peso do paciente pediátrico.
Carbonato de cálcio	Comprimido revestido de 1.250 mg de carbonato de cálcio (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) indicado para a complementação das necessidades de cálcio no organismo, em estados deficientes e para o tratamento de hipocalcemia. A dose recomendada em bula é de 1 comp/dia para crianças e adultos, sendo que corresponde a 100% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) para crianças de 1 a 3 anos; a 83% da IDR para crianças de 4 a 6 anos; a 71% da IDR para crianças de 7 a 10 anos e a 50% da IDR para adultos. Os comprimidos de carbonato de cálcio podem estar associados à vitamina D3 em algumas formulações.
Fósforo	<p>A dose de fósforo preconizada para o tratamento de formas de raquitismo decorrentes da perda urinária aumentada de fósforo é de 30 a 60 mg/kg/dia de fósforo elementar. Em adolescentes na fase final do crescimento e em adultos, a dose é mais baixa, em torno de 20 mg/kg por dia. Deve-se iniciar com doses mais baixas e promover um aumento gradativo de acordo com a resposta clínica e laboratorial (dosagem de PTH e da fosfatase alcalina).</p> <p>Importante lembrar que, no caso de raquitismo hipofosfatêmico associado a excesso de FGF-23, não se deve tentar normalizar a fosfatemia, pois a perda urinária excessiva de fosfato se mantém. O uso excessivo de fosfato pode desencadear hiperparatireoidismo secundário e até terciário (funcionamento autônomo das paratireoides). O fósforo deve ser administrado de 4 a 6x/dia para pacientes com a forma de raquitismo mencionada acima, com intervalo de cerca de 1 a 2 horas entre a administração do fosfato e a ingestão de leite. Deve-se reforçar que não há indicação de reposição de fosfato em pacientes com raquitismo carencial.</p>
Burosumabe	<p>Pode ser iniciado para pacientes com HLX a partir de um ano de idade e adolescentes até 18 anos incompletos. Para pacientes em tratamento convencional com reposição de fosfato e calcitriol, este deve ser interrompido sete a dez dias antes do início do burosumabe, uma vez que são terapias excluientes.</p> <p>Para pacientes com peso inferior a 10 kg, a dose inicial do burosumabe é 1 mg/kg de peso corporal, administrado por via subcutânea a cada 14 dias. Para pacientes com peso superior a 10 kg, o esquema de dose inicial preconizada é de 0,8 mg/kg do peso corporal, a cada 14 dias, ajustando o valor para o múltiplo de 10 mais próximo. Deve-se respeitar a posologia máxima de 90 mg por dose para pacientes com mais de 56 kg de peso. No caso de não se atingir a normalização da fosfatemia, deve-se seguir o cronograma de ajuste proposto no protocolo. Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo normal, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico no período de 4 semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo normal para poder reiniciar o tratamento com burosumabe. Para este grupo específico, seu uso é o tratamento de primeira linha.</p>

- Raquitismo nutricional: administração de vitamina D e cálcio; não há indicação de reposição de fosfato no tratamento destes pacientes.
- Pacientes com HLX: burosumabe a partir dos 12 meses de idade, até a conclusão do crescimento.
- Pacientes com HLX adultos e sintomáticos: tratamento com reposição de fosfato e calcitriol até que se obtenha o controle dos sintomas.
- Pacientes com osteomalácia induzida por medicamentos: suspensão dos medicamentos e reavaliação do uso de substitutos para tratar a doença de base.
- Pacientes com osteomalácia por deficiência de vitamina D: suplementação com vitamina D2 ou D3.
- Pacientes com osteomalácia induzida por tumor: localização e exérese do tumor; quando não se identifica o tumor ou o enquanto o tumor não é ressecável, manter o tratamento com calcitriol e fósforo.

Para fármacos, preparações farmacêuticas, posologia, efeitos adversos e contraindicações consultar itens 7, 7.1 e 8 do PCDT Raquitismo e Osteomalácia da Portaria nº 02, de 11 de janeiro de 2022

MONITORIZAÇÃO

O intervalo entre as consultas e a solicitação de exames complementares necessários para avaliação da eficácia e segurança do tratamento ao longo do acompanhamento depende da etiologia do raquitismo ou osteomalácia e da resposta de cada paciente. Geralmente, os pacientes são reavaliados 6 meses após o início do tratamento e, depois, anualmente, a depender das condições clínicas e necessidades do paciente. (O quadro abaixo traz os aspectos do monitoramento que constam no item 8 do PCDT Raquitismo e Ostemalácia da Portaria nº 02, de 11 de janeiro de 2022).

	Avaliação metabólica sérica				Avaliação metabólica urinária				Exames de imagem		Avaliação clínica
	Ca, P, Fosfatase alcalina	PTH	Creatinina	1,25(OH)2D	Calciúria	Fosfatúria	Creatinúria	Cálculo da TmP/GFR	Radiografia de punhos e joelhos	Ultrassonografia de rins e vias urinárias	
Raquitismo e Osteomalácia carencial	2 a 4 semanas após início do tratamento; Repetir em 3 meses				2 a 4 semanas após início do tratamento; Repetir em 3 meses				A cada 3 meses		
Uso de calcitriol	Mês a mês (3 meses) Após, a cada 3 ou 6 meses				Mês a mês (3 meses) Após, a cada 3 ou 6 meses				1º mês e 3 meses após início do tratamento Na fase de manutenção: a cada 3 meses	A cada 12/24 meses	
Uso de fósforo	A cada 3 meses	Anual	A cada 3 meses		A cada 3 meses					Anual	Trimestral
Pacientes pediátricos em uso de burosumabe	Basal, 15 dias, 1º mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, após semestral						Basal, 6 meses, 12 meses, após anual			Aval. antropométrica * basal, 1º mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, após semestral	

* Avaliação antropométrica: peso, comprimento/estatura, distância intercondilar, distância intermaleolar.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (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 (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

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 nº 02, de 11 de janeiro de 2022 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/20220201_portal_portaria_conjunta_2_pcdt_raquitismo_e_osteomalacia-1.pdf