



Telessaúde
UFSC



apresentam

Raquitismo como causa de baixa estatura e os benefícios do novo PCDT

Dra. Soraya L. Sader

Conflito de Interesse

Diretora Médica para a América Latina - Ultragenyx

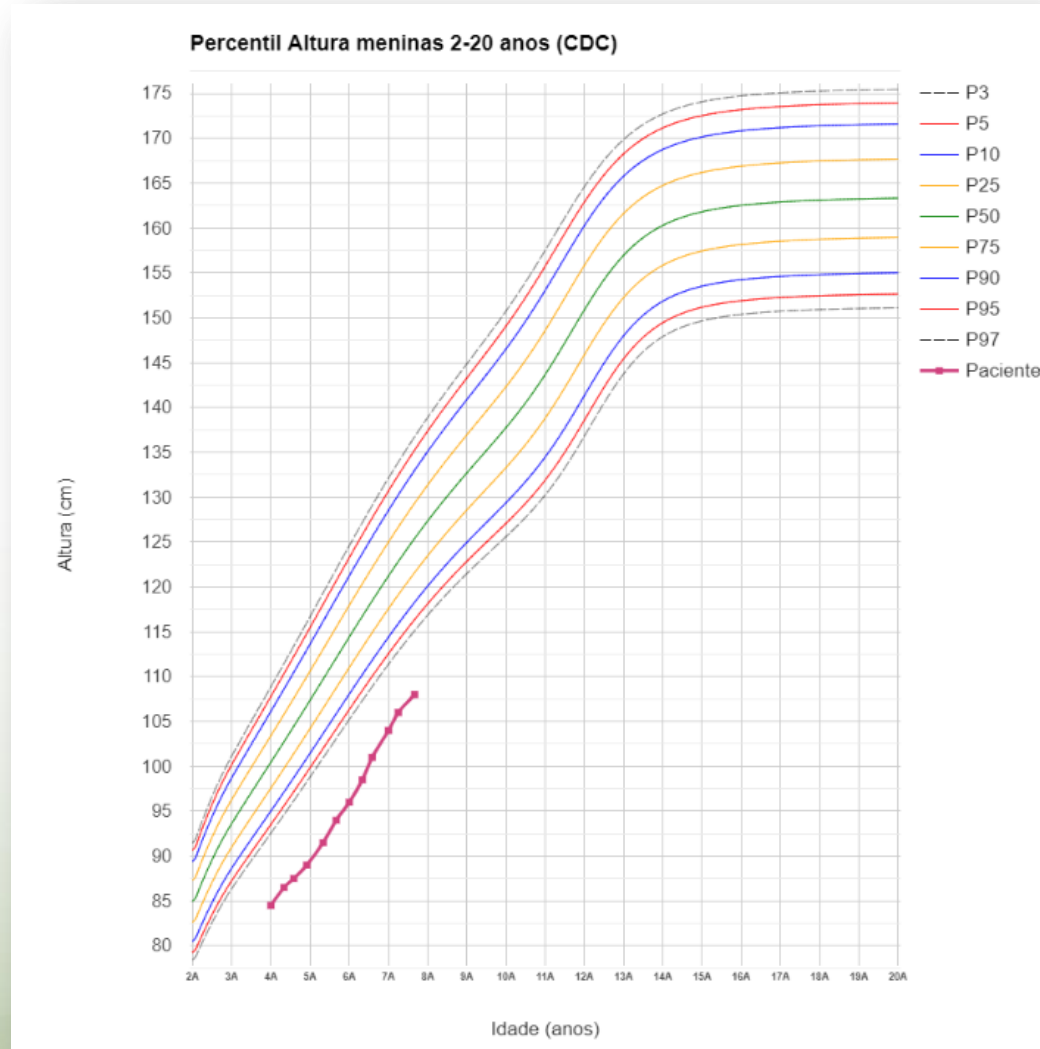


Como podemos ajudá-los?

Identificando a deformidade



Baixa estatura desproporcionada



Impacto na qualidade de vida e na capacidade laboral



Crescimento prejudicado e desproporcional

Raquitismo & Osteomalácia*

Baixa estatura

Dor e fraqueza muscular

Osteoartrite e rigidez articular

Calcificações extraósseas (entesopatia e osteófitos)

Craniossinostose

Deformidade dos membros inferiores

Abscessos e cáries dentárias

Malformação de Chiari

Fraturas e pseudofraturas

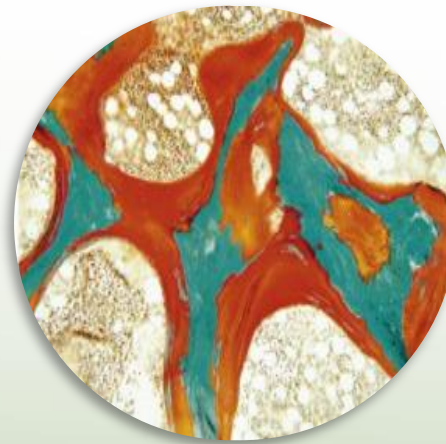
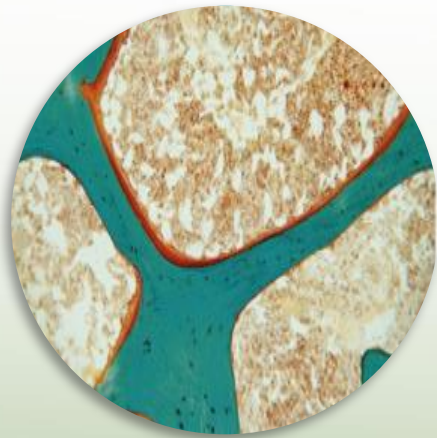
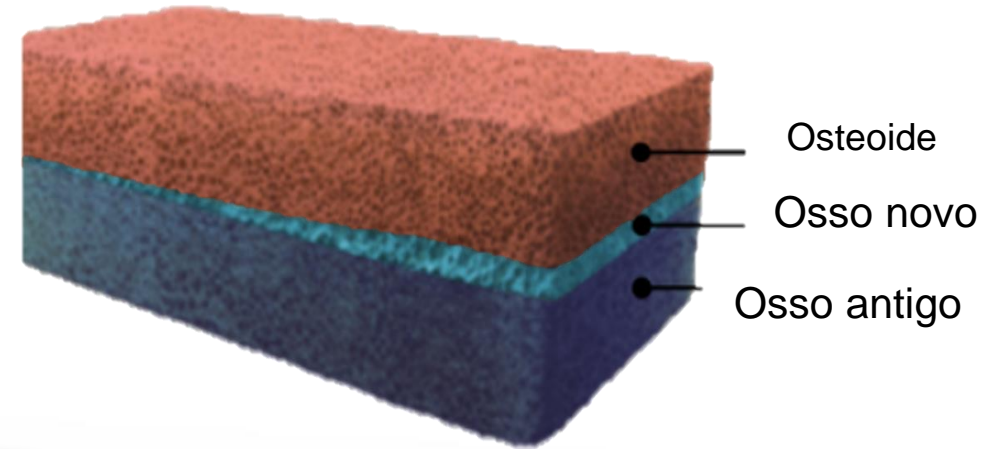
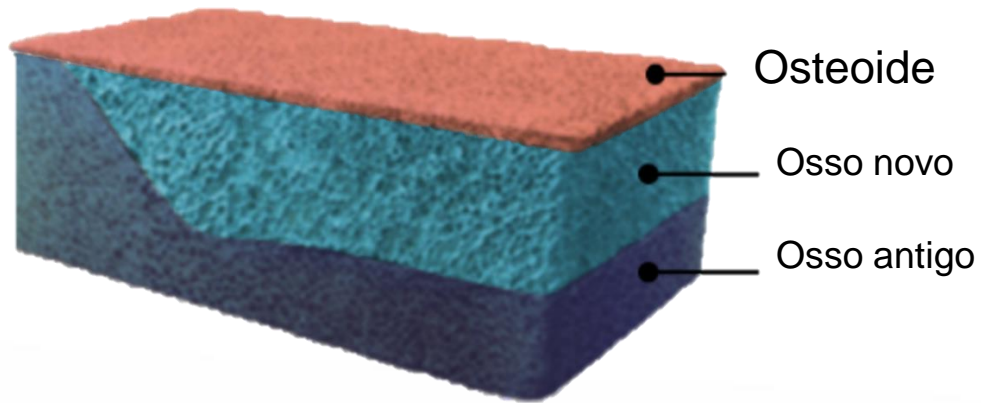
Perda auditiva

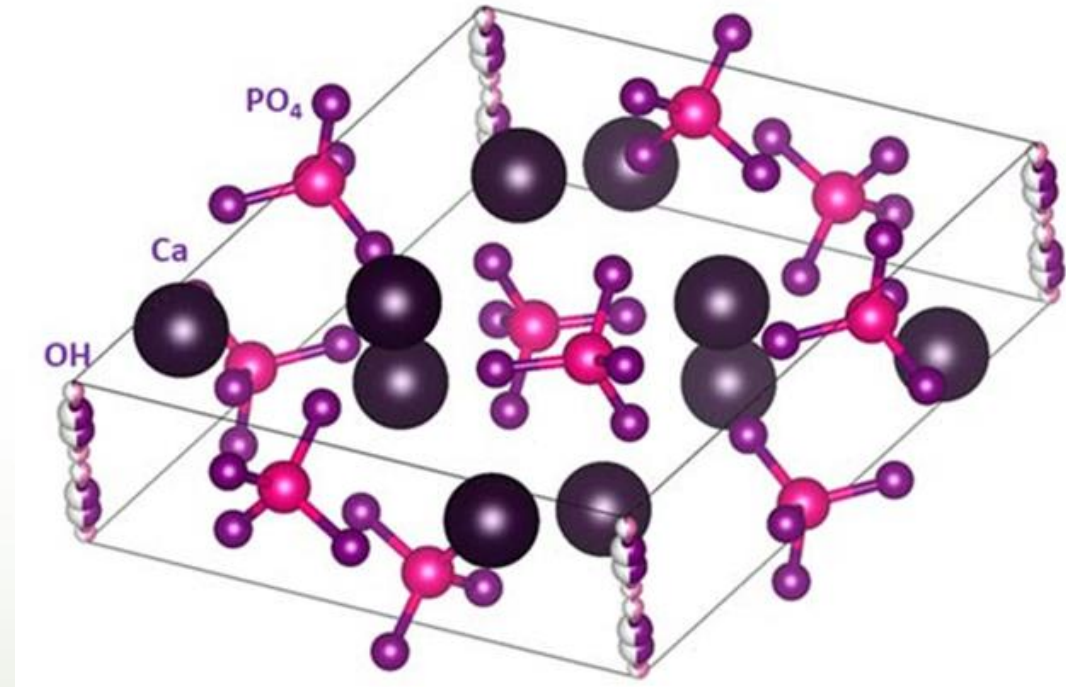






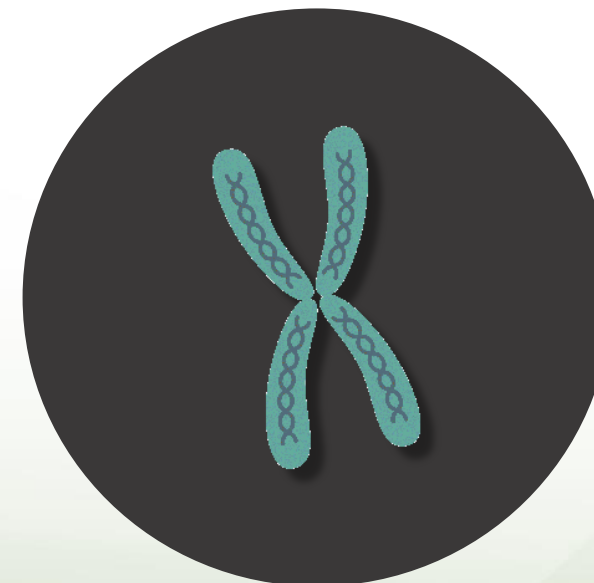
Defeito de mineralização





Como fazer a investigação?

Como fazer a investigação?



Como fazer a investigação?



Diagnóstico Diferencial dos Raquitismos

- Fosfato sérico;
- Fosfato urinário;
- Creatinina sérica;
- Creatinina urinária;
- Fosfatase alcalina;
- Rx de ossos longos.
- Cálcio sérico;
- Cálcio urinário;
- Albumina;
- PTH;
- 25 OH vitamina D;
- Urina rotina;
- Gasometria venosa.
- FGF23;
- Painel Genético.



Diagnóstico Diferencial dos Raquitismos

Bioquímica sérica	Metabólito					
	Ca	P	PTH	25OHD	1,25(OH) ₂ D	FAI
Nutricional	↓	↓	↑↑	↓	↓ N / ↑	↑↑
Dependente Vit D	↓	↓	↑↑	↑	↓↓	↑↑
Resistente à Vit D	↓↓	↓	↑↑	↑	↑↑	↑↑
Hipofosfatêmico	N	↓↓	N↑	N	↓N	↑↑
Hipofosfatasia	N/↑	N/↑	↓ N	↓ N	↓ N	↓↓

Diagnóstico Diferencial dos Raquitismos

Bioquímica sérica	Metabólito					
	Ca	P	PTH	25OHD	1,25(OH) ₂ D	FAI
Nutricional	↓	↓	↑↑	↓	↓ N / ↑	↑↑
Dependente Vit D	↓	↓	↑↑	↑	↓↓	↑↑
Resistente à Vit D	↓↓	↓	↑↑	↑	↑↑	↑↑

Diagnóstico Diferencial dos Raquitismos

Bioquímica sérica	Metabólito					
	Ca	P	PTH	25OHD	1,25(OH) ₂ D	FAI
Hipofosfatasia	N/↑	N/↑	↓ N	↓ N	↓ N	↓↓

Diagnóstico Diferencial dos Raquitismos

Bioquímica sérica	Metabólito					
	Ca	P	PTH	25OHD	1,25(OH) ₂ D	FAI
Hipofosfatêmico	N	↓↓	N ↑	N	↓ N	↑↑

Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X (XLH)

Diagnóstico Diferencial da Hipofosfatemia

Como avaliar o fósforo?



	Fósforo sérico (mg/dL)
0-5 dias	4,8 – 8,2
1-3 anos	3,8 – 6,5
4-11 anos	3,7 – 5,6
12-15 anos	2,9 – 5,4
16-19 anos	2,7 – 4,7
≥ 20 anos	2,5 – 4,5

Diagnóstico Diferencial da Hipofosfatemia



Nutricional

Deficiência de fosfato ou má absorção

Deficiência de vitamina D

Condições endócrinas e renais

Hiperparatireoidismo primário

Síndrome de Fanconi

Outras condições adquiridas

Osteomalácia oncogênica

Condições genéticas

Doenças hipofosfatêmicas hereditárias mediadas por FGF23:
XLH, MAS/FD, CSHS, ADHR, ARHR (DMP1, ENPP1, FAM20C)

Raquitismo Hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria

Raquitismo Hipofosfatêmico com hiperparatireoidismo

	Fósforo sérico (mg/dL)
0-5 dias	4,8 – 8,2
1-3 anos	3,8 – 6,5
4-11 anos	3,7 – 5,6
12-15 anos	2,9 – 5,4
16-19 anos	2,7 – 4,7
≥ 20 anos	2,5 – 4,5

O que é TRP?

Taxa de Reabsorção de Fósforo

$$\text{TRP} = 1 - \text{FEP}$$



TRP normal = 0,85 – 0,95 (ou 85 a 95%)

O que é T_mP/TFG ?

É a maneira mais fácil de avaliar o transporte renal de fósforo.

Corresponde ao limite inferior teórico do fósforo plasmático abaixo do qual todo o fósforo filtrado seria reabsorvido.

Para calcular a T_mP/TFG , é necessário primeiro encontrar a TRP.

Como se calcula a TmP/TFG?

CÁLCULO DA REABSORÇÃO TUBULAR RENAL DE FOSFATO

Objetivo: O raquitismo hipofosfatêmico precisa ser precocemente diagnosticado porque seu tratamento previne sequelas incapacitantes. O resultado desse cálculo pode alertar para a doença.

ultragenyx
pharmaceutical

Acessar

Primeiro acesso? [Cadastre-se aqui](#)

Email



Senha



Lembrar senha

ENTRAR

[Esqueceu sua senha?](#)

$U_P = 34,2$
(mg/dL)

$U_{Cr} = 104,6$
(mg/dL)

$P_P = 2,23$
(mg/dL)

$P_{Cr} = 0,45$
(mg/dL)

Olá Soraya. [Logout](#)

Idade

Sexo

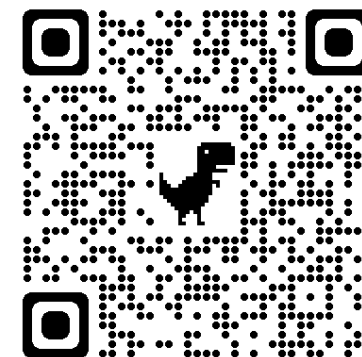
Não tenho a informação de fosfato urinário em mg/Dl

Fosfato Plasmático Pp(mg/dL)

Fosfato Uninário Up(mg/dL)

Creatinina Plasmática Pcr(mg/dL)

Creatinina Urinária Ucr(mg/dL)

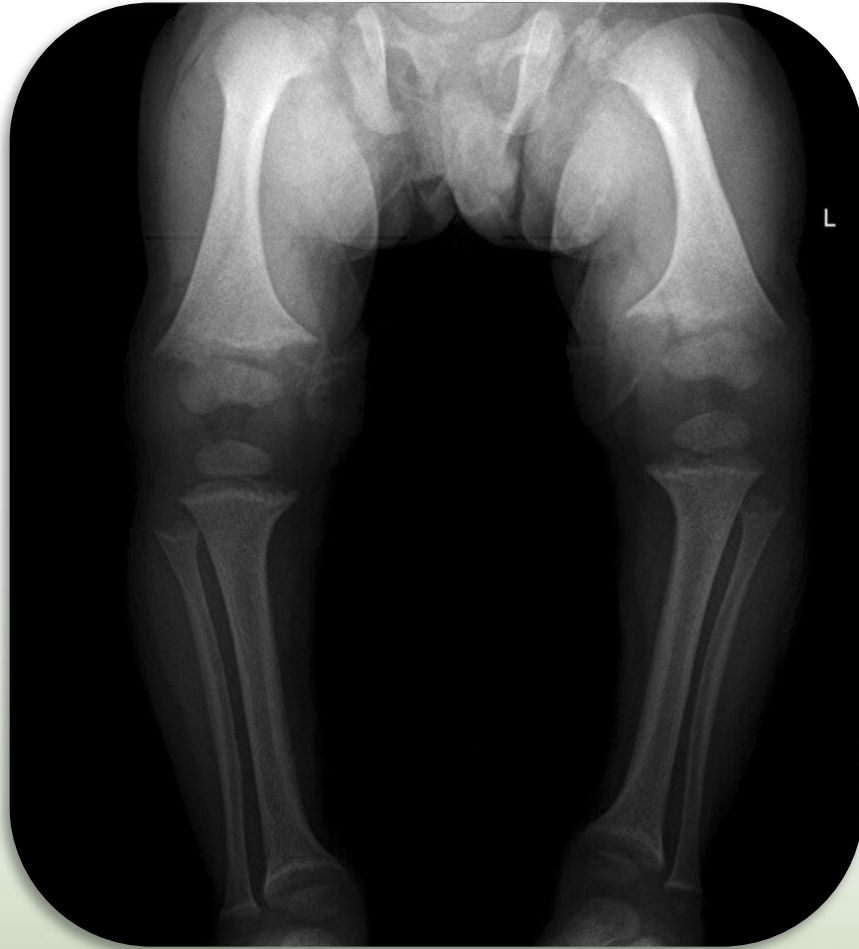


2,47

Como fazer a investigação?



Como fazer a investigação?



Como fazer a investigação?



Como fazer a investigação?

Painel para Raquitismo Hipofosfatêmico

Escolha o exame

Painel para Raquitismo Hipofosfatêmico

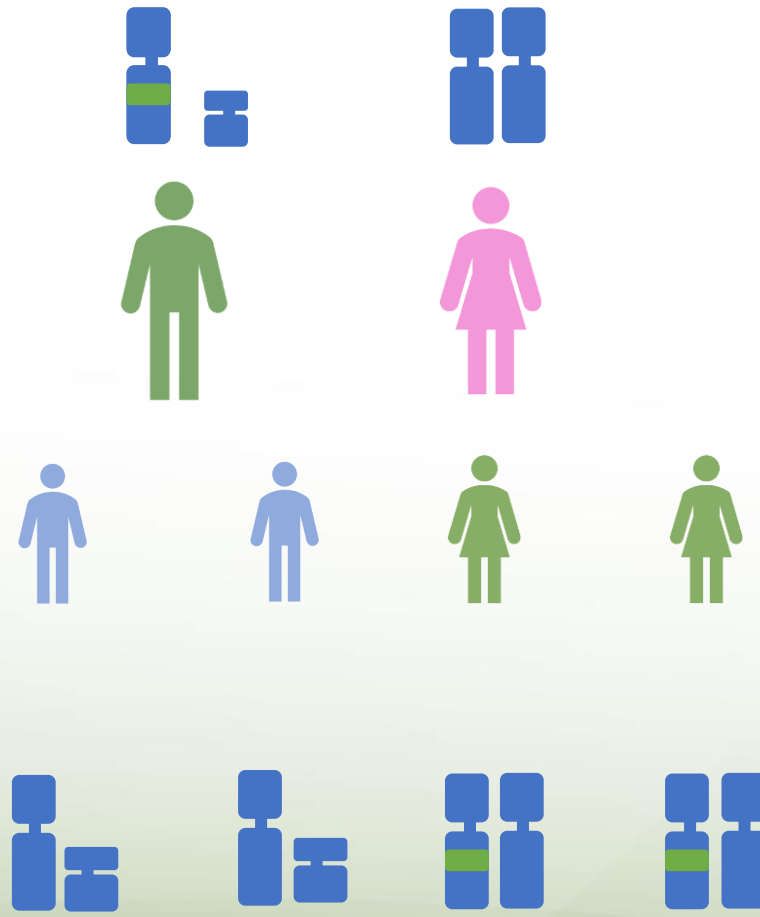


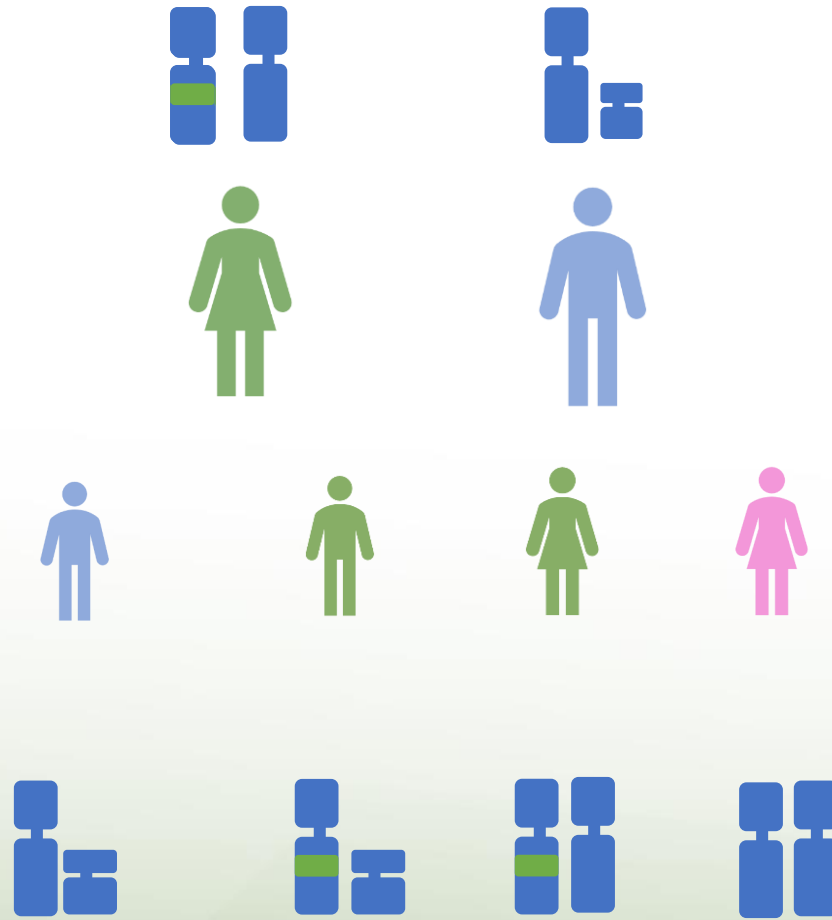
Genes Analisados

ALPL CLCN5 CTNS CYP27B1 CYP2R1 DMP1 ENPP1 FAH FAM20C FGF23 FGFR1 GNAS KL OCRL PHEX SLC34A1
SLC34A3 VDR



Como a doença é transmitida e qual a importância de saber isso ?





Programa de Suporte ao Paciente



Contato 0800 770 4881

De Segunda a Sexta das 8:00h às
17:00h

ou através do E-mail:

ultracarepta@suporteapaciente.com

Geyza Mello

Enfermeira Coordenadora do
Programa de Doenças Raras de SC

(48) 3664.7215

doencasrarasatpcd@saude.sc.gov.br

r

Como posso tratar?



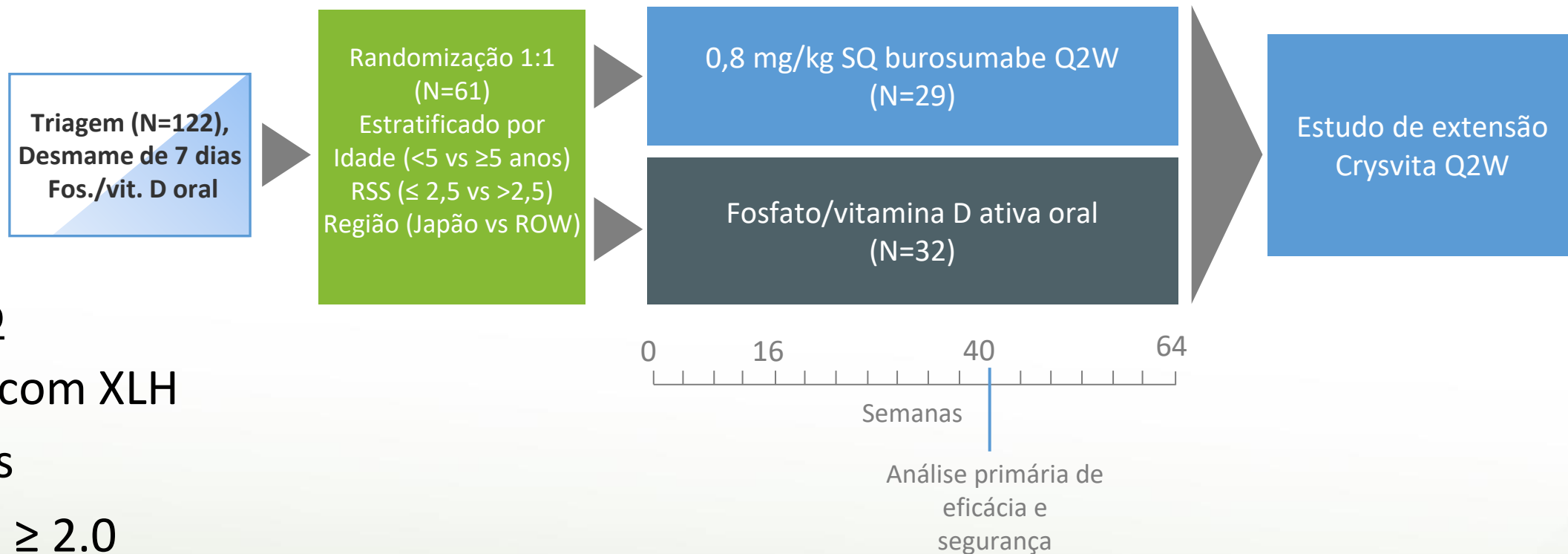
7. FÁRMACOS

- 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/mL⁵⁷.

- 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/mL⁵⁷.

- Fosfato sérico
- TmP/TFG (Reabsorção renal de fósforo)
- 1,25 (OH)₂ vitamina D
- Fosfatase alcalina
- Rx de ossos longos

Desenho do estudo UX023-CL301- Fase 3 pediátrico



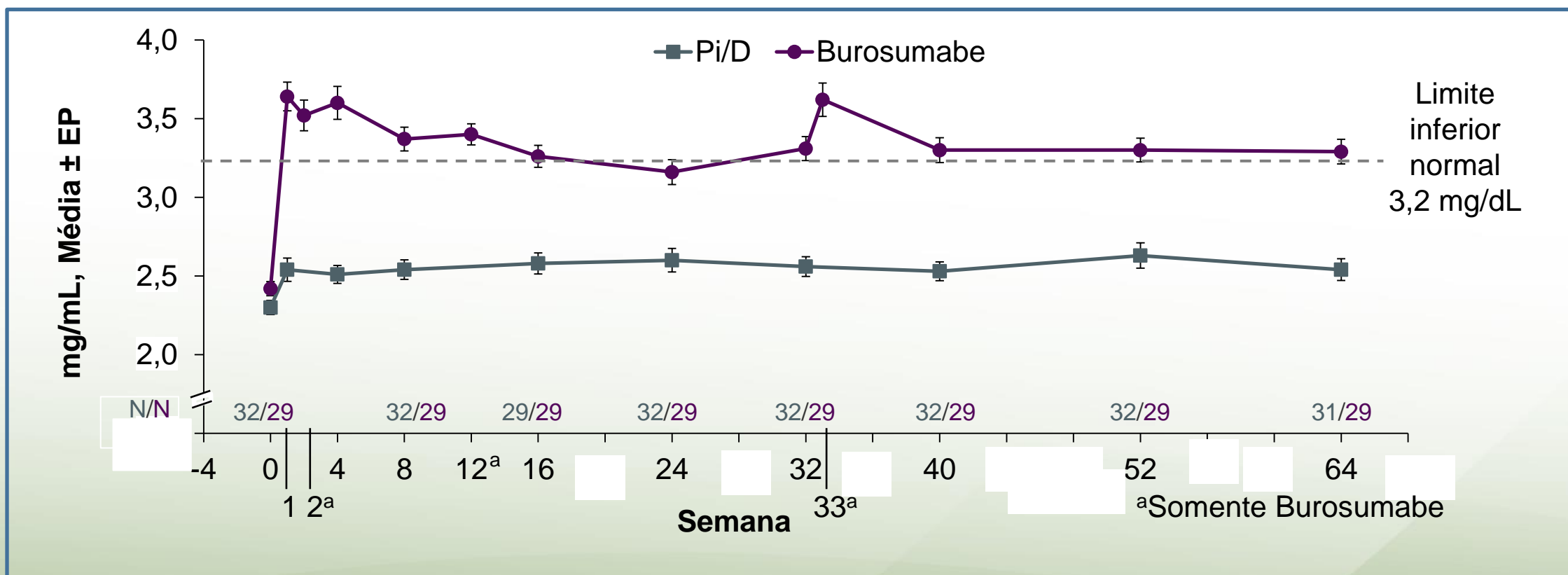
População

- Crianças com XLH
- 1-12 anos
- RSS Total ≥ 2.0
- Pi sérico < 3.0 mg/dL
- Fos./vit. D oral prévia (por ≥ 12 ou ≥ 6 meses consecutivos para idades \geq ou < 3 anos)

* As avaliações primárias do Escore Z de altura e do Escore RGI-C de deformidade dos membros inferiores estão na Semana 64

UX023-CL301 – Fósforo sérico

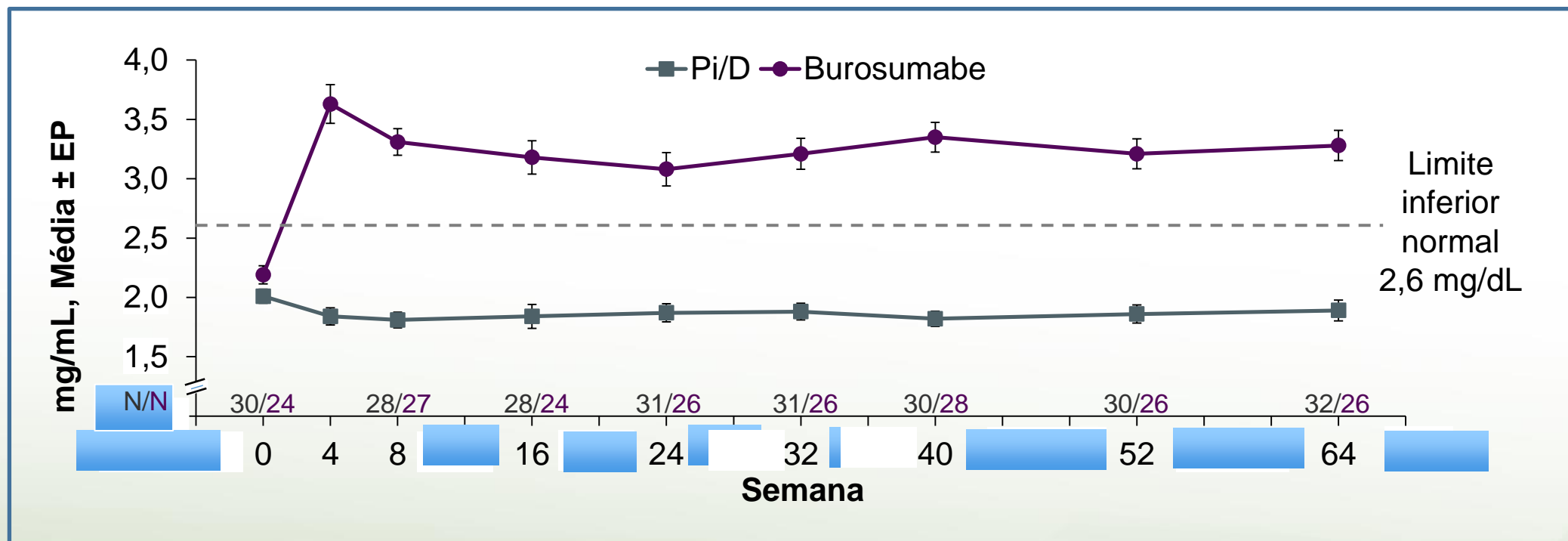
Burosumabe resultou em um aumento sustentado no fósforo sérico em jejum, enquanto a terapia convencional mostrou pouca mudança;



P<0,0001 burosumabe vs Pi/D usando o modelo generalizado de equação de estimativa em todas as comparações pós basais

UX023-CL301 – TmP/GFR

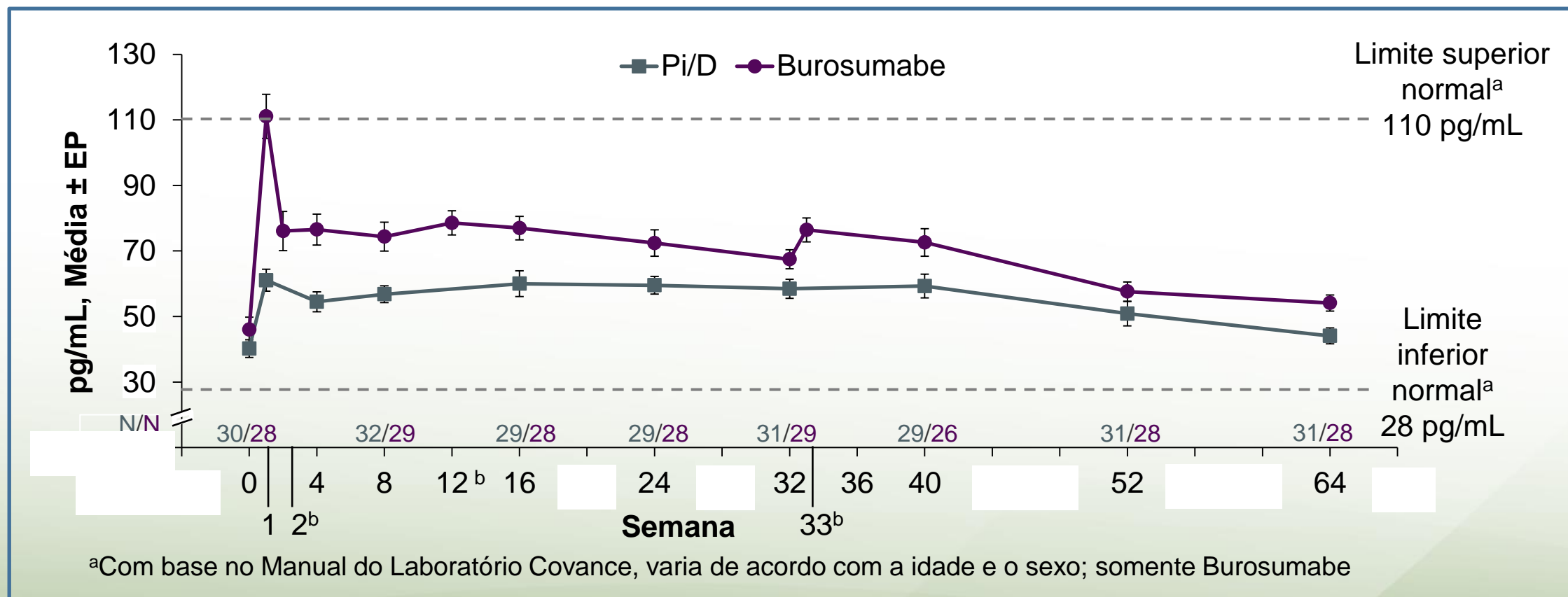
Burosumabe resultou em um aumento sustentado no TmP/GFR, enquanto a terapia convencional apresentou melhora



P<0,0001 burosumabe vs Pi/D usando o modelo generalizado de equação de estimativa em todas as comparações pós basais

UX023-CL301 – 1,25-Dihidroxitamina D

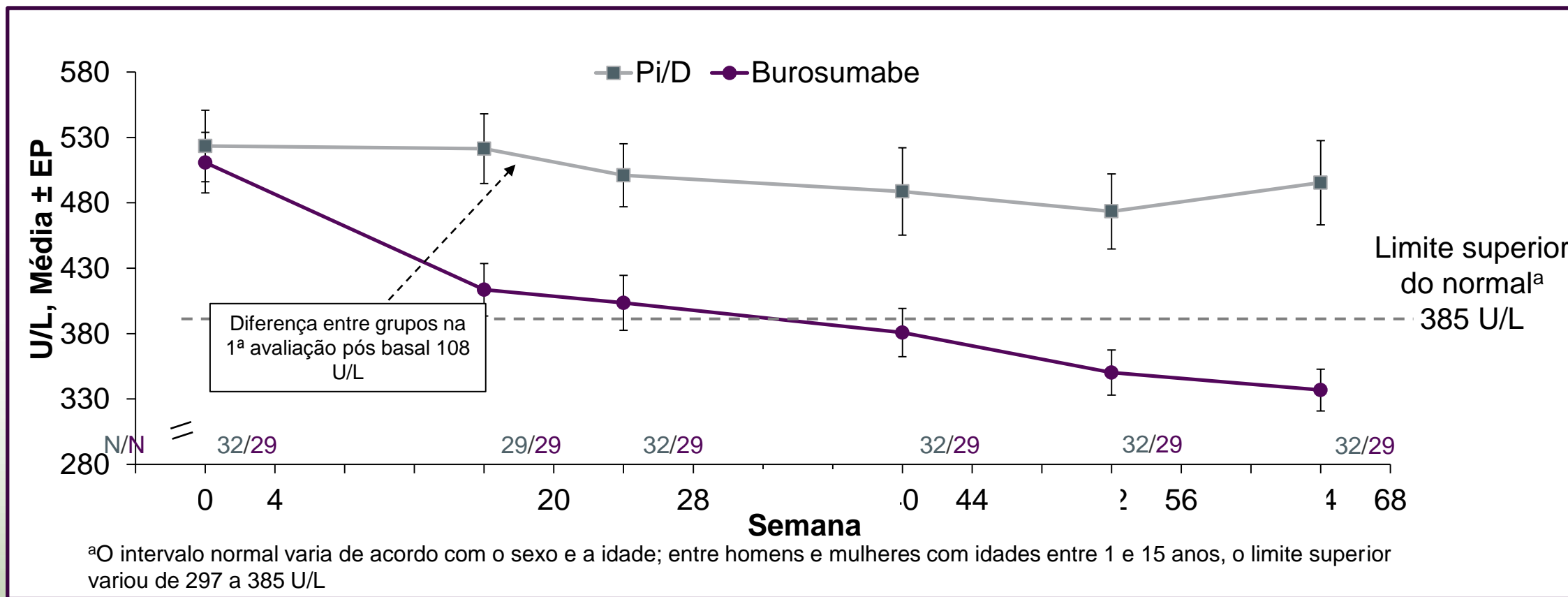
Burosumabe aumentou a 1,25(OH)₂D sérica em comparação com a terapia convencional



P<0,05 burosumabe vs Pi / D usando o modelo generalizado de equação de estimativa em todas as avaliações pós basais, exceto nas Semanas 32 e 52

UX023-CL301 – Fosfatase Alcalina

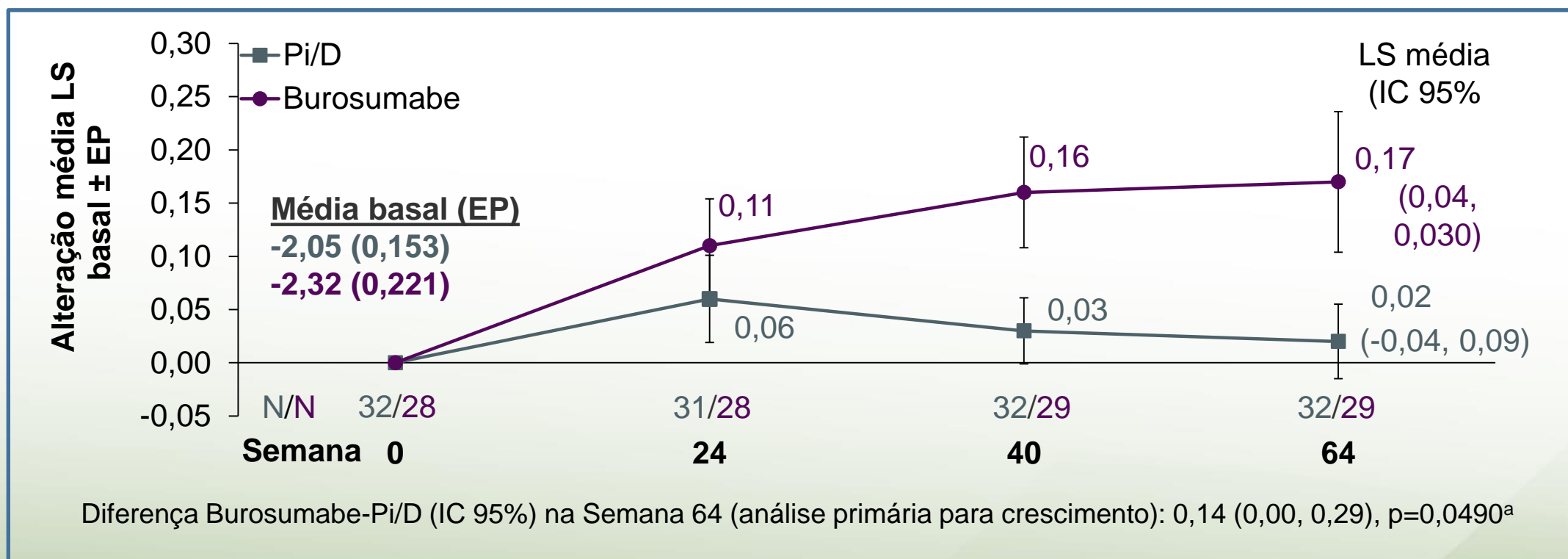
Burosumabe melhorou significativamente os níveis da fosfatase alcalina em comparação com a terapia convencional



P<0.0001 burosumabe vs Pi/D usando o modelo generalizado de equação de estimativa em todas as comparações pós basais

Estudo UX023-CL301 - Escore Z da altura em pé/ comprimento reclinado

Burosumabe melhorou o Escore Z de altura de pé/comprimento reclinado em comparação com a terapia convencional



^aO modelo geral de equação de estimativa inclui a mudança basal na Escore Z para o comprimento reclinado/altura em pé como a variável dependente, grupo de tratamento, visita, interação entre grupo de tratamento por visita e estratificação da RSS basal como fatores, idade e Escore Z basal do comprimento reclinado/altura em pé como covariáveis contínuas, com estrutura de covariável intercambiável.

Estudo UX023-CL301 - Perfil de Segurança

O perfil de segurança de Burosumabe foi semelhante ao perfil de estudos pediátricos anteriores, com a maioria dos eventos adversos (EAs) de gravidade leve a moderada

Avaliação	Pi/D (n=32)	Burosumabe (n=29)
EAs	27 (84,4)	29 (100,0)
EAs relacionados	7 (21,9)	17 (58,6)
EAs graves	3 (9,4)	3 (10,3)
EAs graves relacionados	0 (0,0)	0 (0,0)
EA grau 3 ou 4	3 (9,4)	4 (13,8)
EA levaram a descontinuação	0 (0,0)	0 (0,0)
EA levaram a óbito	0 (0,0)	0 (0,0)
EAs de Interesse		
EAs no local de injeção	Não aplicável	15 (51,7)
EAs de hipersensibilidade	6 (18,8)	11 (37,9)
Pirexia	6 (18,8)	16 (55,2)
Abscesso dentário	3 (9,4)	8 (27,6)
Hiperfosfatotemia	0 (0)	0 (0)

- **EAs graves** – todos resolvidos, sem relação com o tratamento e de gravidade leve a moderada
 - 3 burosumabe: uma craniossinostose, uma infecção viral, e uma enxaqueca
 - 3 Pi/D: uma craniossinostose (considerada grave), deformidades no genótipo bilaterais e hematúria
- Nenhuma alteração significativa no cálcio sérico, cálcio urinário, PTH plasmático ou escore de nefrocalcinose

O que o novo PCDT de raquitismo garante ao paciente com XLH e como proceder?

- **Burosumabe:** 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 excludentes. 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 da dose descrito nas **Tabela 4 e Tabela 5** para manter o fósforo sérico dentro do intervalo de referência para a idade. Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo normal, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico no período de 4 semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo normal para poder reiniciar o tratamento com burosumabe⁸⁶. **Não é necessário que o paciente tenha passado por algum tratamento prévio para iniciar o uso de burosumabe pois, para este grupo específico, seu uso é o tratamento de primeira linha.**



O que é necessário para a prescrição?

Medicamento	BUROSUMABE
CID	E55.0; E55.9; E64.3; E83.3; M83.0; M83.1; M83.2; M83.3; M83.8
Apresentação	10 mg/ml solução injetável (frasco-ampola); 20 mg /ml solução injetável (frasco- ampola); 30 mg /ml solução injetável (frasco- ampola).
Inclusão	Pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial, radiológico de raquitismo ou osteomalácia E adicionalmente critérios A e B : A) Diagnóstico genético de HLX (hipofosfatemia ligada ao cromossomo X); B) Idade entre um ano e 17 anos de idade (18 anos incompletos).



O que é necessário para a prescrição?

Anexos Obrigatórios

- 25-hidroxivitamina D, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH, ALT, AST, creatinina, ureia, potássio e gasometria venosa;
- Dosagem urinária de cálcio e fosfato, clearance de creatinina, medida do pH urinário, densidade urinária, avaliação da presença de glicosúria e proteinúria;
- Raio-X de punhos e joelhos;
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias;
- Diagnóstico genético de HLX (sequenciamento do gene PHEX ou pela realização de um painel genético para raquitismo).



O que é necessário para o monitoramento?

*Avaliação metabólica: sérica (Ca, P, Fosfatase alcalina, PTH, Cr; 1,25(OH)2Vitamina D); urinária (Ca, P, Cr); cálculo da TmP/GFR)

**Avaliação radiológica: radiografia de punhos, joelhos; ultrassonografia de rins e vias urinárias.

Tempo de tratamento	Avaliação metabólica*	Avaliação radiológica**	Avaliação antropométrica***
Basal	X	X	X
15 dias	X		
1 mês	X		X
2 meses			X
3 meses	X		X
6 meses	X	X	X
12 meses	X	X	X
18 meses	X		X
após	semestral	a cada ano	semestral

Protocolo de acompanhamento clínico, bioquímico e radiológico do paciente em terapia com Burosumabe:

Quadro 3. Protocolo de acompanhamento clínico, bioquímico e radiológico do paciente em terapia com Burosumabe.

*Avaliação metabólica: sérica (Ca, P, Fosfatase alcalina, PTH, Cr; 1,25(OH)2Vitamina D); urinária (Ca, P, Cr); cálculo da TmP/GFR.

**Avaliação radiológica: radiografia de punhos, joelhos; ultrassonografia de rins e vias urinárias.

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

REAVALIAÇÃO CENTRAL: Encaminhar para reavaliação central da DIAF os exames laboratoriais e radiológicos atualizados (informados nos anexos obrigatórios) depois de 6 a 12 meses no primeiro ano, após 1 reavaliação anual.

Para não esquecer...

Atenção às deformidade dos membros inferiores e à baixa estatura



O diagnóstico depende de se suspeitar e proporcionar os exames necessários



O sucesso do tratamento depende do diagnóstico correto e precoce





Muito obrigada!

Perguntas e respostas