

Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

Portaria SAS/MS nº 225, de 10 de maio de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Considerou-se para a estratégia de busca que o tratamento-padrão de hiperfosfatemia é o uso de quelantes à base de cálcio por já se encontrar bem estabelecida a idêntica eficácia das alternativas terapêuticas – carbonato de cálcio e sevelâmer – quanto à capacidade de reduzir níveis de fósforo¹. A questão em aberto na literatura é a potencial redução da mortalidade associada à menor incidência de calcificações ectópicas com o uso do sevelâmer, razão pela qual a estratégia sistemática de busca restringiu-se a estudos que avaliaram mortalidade como desfecho: “*sevelamer AND mortality*”. Através desta estratégia, pesquisando-se no Medline/Pubmed em 01 de dezembro de 2009, foram encontradas 11 publicações classificadas como ensaios clínicos randomizados. Considerando-se, também, a necessidade de avaliar o lantânio, medicamento novo com potencial de inclusão neste protocolo, busca semelhante foi realizada: “*lanthanum AND mortality*”. Esta estratégia resultou em 2 publicações classificadas como ensaio clínico randomizado. Uma atualização ampla, porém não sistemática da literatura, foi feita para os demais aspectos do protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A concentração plasmática de fosfato, que geralmente permanece normal nos estágios iniciais da insuficiência renal crônica (IRC), aumenta progressivamente nos estágios mais avançados da doença. Na fase inicial, há adaptação renal caracterizada por diminuição da reabsorção renal tubular de fósforo, causando assim aumento da fosfatúria nos néfrons remanescentes. Este processo é basicamente mantido por aumento nos níveis de hormônio da paratireoide (PTH). À medida que a taxa de filtração glomerular cai abaixo de aproximadamente 25 ml/minuto, esse mecanismo compensatório não é mais suficiente para manter os níveis de fosfato dentro da normalidade, surgindo então a hiperfosfatemia¹⁻⁴.

A Tabela 1 apresenta a classificação da IRC de acordo com a depuração de creatinina endógena.

Tabela 1 - Classificação da Insuficiência Renal Crônica de acordo com a Depuração da Creatinina Endógena (DCE)¹

Estágio	Depuração da creatinina endógena
1	> 90
2	60 - 89
3	30 - 59
4	15 - 29
5	< 15
5D	< 15 em diálise

Dentre as consequências da hiperfosfatemia citam-se hiperparatireoidismo secundário, calcificações metastáticas, osteíte fibrosa cística e sua própria contribuição para a progressão da insuficiência renal. Retenção de fosfato é a causa do hiperparatireoidismo secundário da IRC, que, quando não tratado, pode levar a morbidade significativa devido a dor, osteopenia, aumento do risco de fraturas e anemia. Postula-se ainda sua contribuição para hipertensão, doença vascular aterosclerótica, prurido e disfunção sexual^{3,5}.

Consultores: Andry Fiterman Costa, Tania Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Hiperfosfatemia também promove, juntamente com o cálcio, a deposição de cristais de fosfato de cálcio em tecidos moles, particularmente nas paredes de vasos e em regiões periarticulares. A ocorrência das calcificações extra-articulares é favorecida pela idade, por hiperparatireoidismo secundário e por ingestão excessiva de cálcio, fosfato e vitamina D. Evidência epidemiológica demonstra associação entre produto cálcio-fósforo elevado, níveis elevados de fósforo e aumento de mortalidade^{1,3,5}. Tais associações têm sido consideradas secundárias à calcificação das artérias coronárias com consequente doença cardíaca isquêmica, infarto miocárdico e parada cardíaca. Além disto, produto cálcio-fósforo elevado pode causar alterações na microcirculação cardíaca, predispondo os pacientes a arritmias e morte súbita. Estes aspectos assumem relevância maior quando se observa que parada cardíaca por causa desconhecida, infarto agudo do miocárdio e as demais mortes por causas cardíacas representam aproximadamente a metade de todas as causas de óbito em pacientes que estão em diálise crônica¹.

Atualmente está bem estabelecido na literatura que o controle da hiperfosfatemia através de dieta e de medidas farmacológicas, juntamente com a administração de análogos da vitamina D, pode prevenir ou minimizar o hiperparatireoidismo secundário^{6,7}.

Estudos que utilizaram lantânio no tratamento da hiperfosfatemia na IRC mostraram segurança e eficácia semelhantes às de sevelâmer^{8,9}. Entretanto, em virtude de seu elevado custo, lantânio não foi incluído neste protocolo.

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

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperfosfatemia é laboratorial, sendo que o ponto de corte utilizado para dosagem sérica do fósforo é de 4,5 mg/dl.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento com quelantes à base de cálcio (carbonato) os pacientes que apresentarem um dos critérios abaixo:

- presença de IRC em fase não dialítica com níveis de fósforo > 4,5 mg/dl;
- presença de IRC em fase dialítica com níveis de fósforo > 5,5 mg/dl sem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica.

Em ambos os casos, os pacientes deverão estar em dieta pobre em fósforo.

Serão incluídos neste protocolo de tratamento com sevelâmer os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- IRC em programa regular de diálise há, pelo menos, 3 meses;
- idade > 18 anos;
- fósforo sérico persistentemente \geq 5,5 mg/dl, com cálcio sérico aumentado (corrigido para albumina sérica) ou PTH < 150 pg/ml em pelo menos 3 determinações a intervalos mensais;
- uso prévio de quelantes à base de cálcio e apresentação, durante seu uso, de níveis séricos de cálcio acima do normal (para os valores de referência do laboratório) ou PTH < 150 pg/ml em pelo menos 3 determinações mensais ou contraindicação para o uso destes quelantes;
- uso de líquido de diálise com menor conteúdo de cálcio, isto é, 2,5 mEq/l;
- estar em acompanhamento com nutricionista, com adesão a dieta pobre em fósforo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com hipersensibilidade ou com qualquer uma das contraindicações aos medicamentos do protocolo.

7 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é reduzir os níveis séricos de fósforo para valores normais em pacientes com IRC nos estágios 3-5 e para 5,5 mg/dl ou menos em pacientes com IRC no estágio 5D^{1,3}. A redução da absorção gastrointestinal de fósforo é crucial para a prevenção de hiperfosfatemia e, conseqüentemente, de hiperparatireoidismo em pacientes com redução funcional de néfrons.

7.1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Dieta

Uma vez que o fósforo é proveniente da dieta, principalmente de proteínas, pacientes com IRC avançada, em fase não dialítica, deverão ser submetidos a programas de dieta com restrição proteica. Porém, para os que estão na fase dialítica, a restrição proteica deve ser evitada em função do desenvolvimento de desnutrição, ficando limitada ao controle dos excessos na ingestão de leite e derivados. No entanto, mesmo com dieta e tratamento dialítico, a maioria dos pacientes permanece com balanço de fósforo positivo e necessita fazer uso de quelantes do fósforo³.

Pacientes com IRC em estágio avançado devem permanecer em dietas com restrição de fósforo, nas quais a ingestão diária oscila entre 540-1.000 mg. Entretanto, os pacientes devem ingerir no mínimo 1 g de proteína por quilograma de peso, tornando-se difícil conseguir restringir a ingestão de fósforo para menos de 1.000 mg por dia. Considerando-se que aproximadamente 60%-70% de fósforo são absorvidos, em torno de 4.000-5.000 mg entram no fluido extracelular semanalmente. A quase totalidade dos pacientes hemodialisa 3 vezes por semana, e aproximadamente 800 mg de fósforo são removidos por sessão. Com isso, a maioria dos pacientes bem nutridos apresenta um balanço de fósforo positivo. Dieta com restrição de fósforo, além de ser de difícil execução, poucas vezes é suficiente para manter a fosfatemia em níveis desejáveis, ou seja, abaixo de 5,5 mg/dl. Portanto, mais de 95% dos pacientes com IRC em fase avançada necessitam fazer uso de quelantes de fósforo junto com a dieta³.

Os pacientes devem ser orientados em relação ao consumo excessivo de alimentos ricos em fosfatos, especialmente leite e derivados. O fósforo dietético deve ser restringido a 800-1.000 mg ao dia, ajustados para as necessidades proteicas, quando o fósforo sérico estiver > 4,5 mg/dl para pacientes com IRC nos estágios 3 e 4 e > 5,5 mg/dl para pacientes no estágio 5D^{1,2}.

Diálise

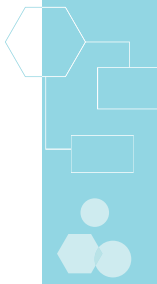
Para pacientes em programa de terapia renal substitutiva, a concentração de cálcio do dialisato é de grande importância para a prevenção da hipercalcemia. Quando se utilizam concentrações de 3,5 mEq/l a cada sessão de 4 horas de hemodiálise, balanço positivo de 900 mg de cálcio pode ocorrer, comparado com balanço neutro de cálcio quando as concentrações de cálcio do dialisato são de 2,5 mEq/l. Desta forma, até 2.700 mg de cálcio podem ser poupados semanalmente ajustando-se o banho da diálise³.

7.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Medicamentos que contêm cálcio, como o carbonato de cálcio, são atualmente os de primeira escolha. Eles quelam o fósforo na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos medicamentos à base de cálcio é o fato de eles frequentemente resultarem em episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise^{6,10-12}.

Cloridrato de sevelâmer, um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio, vem sendo proposto como uma alternativa para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com IRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com este medicamento foram restritos a pacientes em programa de hemodiálise. Estudos de fase II abertos, de titulação de dose e não comparados com pacientes em hemodiálise, demonstraram que o sevelâmer é bem tolerado nesta população e reduz os níveis séricos de fósforo bem como o produto cálcio-fósforo¹³⁻¹⁵.

Chertow e cols.¹⁶ realizaram estudo de fase II randomizado duplo-cego e controlado contra placebo em 36 pacientes (12 no grupo placebo e 24 no ativo) com seguimento de 8 semanas, tendo



observado bioequivalência entre sevelâmer e quelantes à base de cálcio na redução dos níveis de fósforo.

Bleyer e cols.¹⁷, em estudo de fase III, randomizado, cruzado e aberto, compararam sevelâmer com acetato de cálcio em 84 pacientes em hemodiálise com fósforo sérico > 6 mg/dl. Após um período de *washout* de 2 semanas, os pacientes foram randomizados para receber sevelâmer 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 um quanto o outro reduziram os níveis de fósforo em aproximadamente 2 mg/dl ($P < 0,0001$). Cinco por cento dos pacientes em tratamento com sevelâmer apresentaram pelo menos um episódio de calcemia > 11 mg/dl contra 22% do grupo que recebeu acetato de cálcio ($P < 0,05$). Os níveis de PTH diminuíram nos dois grupos, mais acentuadamente no grupo tratado com acetato de cálcio. O produto cálcio-fósforo diminuiu nos 2 grupos, sem diferença estatística entre eles ($P = 0,66$). Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os grupos. Devido ao fato de sevelâmer diminuir os níveis de fósforo e não aumentar os de cálcio, há a hipótese de que seu uso possa evitar ou retardar calcificações extraesqueléticas, principalmente em vasos. Está bem estabelecido que indivíduos idosos com IRC e em hemodiálise apresentam alta prevalência de doença cardiovascular.

Goodman e cols.¹⁸, em estudo 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 média de 19 ± 7 anos) com IRC e em diálise e os compararam com 60 indivíduos sadios da mesma faixa etária. Apenas 3 dos 60 controles apresentavam calcificações coronarianas e 14 dos 16 indivíduos com 20 a 30 anos do grupo em diálise exibiam esta condição. No grupo dos pacientes em diálise, os que apresentavam calcificações, além de serem mais velhos ($P < 0,001$), também mostravam os valores médios de fósforo, o produto cálcio-fósforo e a ingestão de cálcio, sob a forma de quelantes de fósforo, superiores aos dos pacientes sem calcificações.

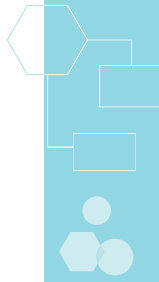
Chertow e cols.¹⁹ publicaram um estudo multicêntrico randomizado comparando sevelâmer com quelantes à base de cálcio em pacientes em hemodiálise. Duzentos pacientes que, após um período de *washout* de 2 semanas, isto é, suspensão de todos os quelantes, apresentavam fósforo sérico $\geq 5,5$ mg/dl foram randomizados para receber sevelâmer ou quelante à base de cálcio (acetato ou carbonato de cálcio) e 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 sevelâmer não apresentaram progressão nas calcificações enquanto os que usaram quelantes à base de cálcio o fizeram de forma significativa¹⁹. Assim como no estudo de Bleyer e cols.¹⁷, ocorreu redução nos valores do produto cálcio-fósforo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($P = 0,12$).

Com base em dados da literatura relacionando a presença de calcificações vasculares com aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade²⁰⁻²³, postulou-se que a utilização de quelantes livres de cálcio, como o sevelâmer, por apresentar menor incidência de hipercalcemia, teria menor incidência de calcificações ectópicas vasculares e, conseqüentemente, poderia diminuir a mortalidade.

O primeiro estudo encontrado desenhado primariamente para avaliar mortalidade foi o de Suki e cols.^{24,25}. Trata-se de um ensaio clínico aberto, multicêntrico, que objetivou avaliar mortalidade total e por causa específica (cardiovascular, infecção ou outras) em 2.103 pacientes em terapia hemodialítica. Entre os 1.068 pacientes que finalizaram o estudo, não foi observada diferença quanto à mortalidade. O estudo sugeriu que no subgrupo de pacientes com mais de 65 anos pudesse haver benefício do sevelâmer. Entretanto, deve-se ter cautela com análise de subgrupo de um estudo aberto e com grande perda de seguimento.

Outro trabalho publicado no mesmo ano foi o de Block e cols.²⁶, no qual mortalidade era um desfecho secundário num estudo desenhado para avaliar índice de calcificação coronariana: 127 pacientes foram seguidos por 44 meses após randomização para sevelâmer ou quelantes à base de cálcio. Nesse estudo houve uma diferença limítrofe ($P = 0,05$) sugerindo benefício do uso de sevelâmer.

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 sevelâmer) 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 cardiovascular (9 *versus* 8,2 mortes/100 pacientes-ano; $P = 0,4$). Primeira hospitalização, hospitalizações por causa-específica e eventos mórbidos também não diferiram. Desta forma, o benefício teórico de redução de mortalidade baseado em desfechos intermediários de redução de índice de calcificação arterial com o uso de quelante livre de cálcio não se confirmou³. O uso de sevelâmer deve ser considerado, portanto, uma alternativa com eficácia semelhante à dos quelantes à base de cálcio.

Nos pacientes em que os níveis de fósforo permanecerem elevados apesar de doses altas de quelantes à base de cálcio, pode-se, a fim de evitar hipercalcemia, utilizar hidróxido de alumínio por um período limitado (2-4 semanas). Trata-se de um quelante mais potente do que os à base de cálcio, porém seu uso tem sido evitado; quando usado, deve ser limitado em razão dos efeitos tóxicos no sistema nervoso central, nos ossos e em tecido hematopoiético. Nos pacientes que persistirem com níveis elevados de cálcio e fósforo, 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 (concentração máxima de cálcio 2,5-3,0 mEq/l). Hidróxido de alumínio pode causar toxicidade neurológica, esquelética e hematológica em pacientes em diálise e, portanto, seu uso é raro atualmente, exceto por curtos períodos de tempo³.

Após a consideração destas variáveis, permanecendo a hipercalcemia e a hiperfosfatemia, pode-se indicar cloridrato de sevelâmer que deverá ser restrito a pacientes em hemodiálise, pois os estudos clínicos avaliaram apenas este grupo de pacientes.

7.3 FÁRMACOS

- Hidróxido de alumínio: comprimidos de 230 mg e 300 mg e suspensão de 61,5mg/ml em frascos de 100, 150 e 240ml
- Carbonato de cálcio: comprimido de 500 mg
- Sevelâmer: comprimido revestido de 800 mg

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Hidróxido de alumínio: 300-600mg, 3x/dia, junto com as refeições
Em crianças: 50-150mg kg/dia em doses divididas de 4-6h. Doses ajustadas conforme nível de cálcio e fósforo.
- Carbonato de cálcio: utilizar 0,5 a 4 g por via oral, preferencialmente divididos em 3 vezes, junto a cada refeição, ajustado de acordo com os níveis de fósforo e cálcio.
- Sevelâmer: iniciar com 800 mg junto às 3 principais refeições, devendo a dose ser ajustada de acordo com os níveis de fósforo, visando redução para valores $< 5,5$ mg/dl. É importante seu uso por via oral, 2 ou 3 vezes por dia. A dose pode ser aumentada ou diminuída em 1 comprimido por refeição em intervalos de 2 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 sevelâmer
> 6 mg/dl	aumentar 1 comprimido por refeição em intervalos de 2 semanas até a dose máxima
3,5-6 mg/dl	manter a dose vigente
$< 3,5$ mg/dl	diminuir 1 comprimido por refeição

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Considerando-se que a IRC é uma doença sem reversão, a hiperfosfatemia a ela associada também costuma sê-lo, razão pela qual o tratamento é por tempo indeterminado. Ajustes de doses devem ser feitos periodicamente, sempre buscando os níveis-alvo de fósforo, de maneira que raramente o tratamento quelante é interrompido. Reduções de dose estão indicadas no item Esquemas de Administração.

O uso do sevelâmer está contraindicado para pacientes que desenvolvam hipofosfatemia ou obstrução intestinal.



7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução nos níveis séricos de fósforo para < 6 mg/dl (para pacientes em diálise) ou 4,5 mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica)
- Diminuição dos episódios de hipercalcemia
- Redução do produto cálcio-fósforo
- Controle do hiperparatireoidismo secundário
- Controle da osteodistrofia renal

8 MONITORIZAÇÃO

Deve ser feita através de dosagem periódica dos níveis séricos de fósforo, cálcio e bicarbonato: a cada 12 meses para os pacientes com IRC no estágio 3, a cada 3 meses para pacientes com IRC no estágio 4, mensalmente para os pacientes em diálise e a cada 2 semanas durante os ajustes de doses dos quelantes de fósforo, independentemente do estágio da IRC. Mudanças de doses devem ser feitas conforme o item Esquemas de Administração.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Intern Suppl.* 2009;(113):S1-S130.
3. Cronin RE, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~KdVvvq0f0QAAtf2W&selectedTitle=2~150>.
4. Drüeke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl 5):32-3.
5. 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.
6. 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.
7. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1973;4(2):141-5.
8. Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, Sprague SM, Zeig S, Anger M, et al. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1437-45. Epub 2008 Jun 25.
9. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(1):c8-19. Epub 2005 Apr 4.
10. Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):701-8.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, et al. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(1):66-71.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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. Epub 2007 Aug 29.
 25. 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.
 26. 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. Epub 2007 Jan 3.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Sevelâmer

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sevelâmer**, indicado para o tratamento de **hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica**.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 a seguinte melhora:

- redução nos níveis séricos de fósforo para < 6 mg/dl (para pacientes em diálise) ou 4,5 mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica);
- diminuição dos episódios de hipercalemia;
- redução do produto cálcio-fósforo;
- controle do hiperparatireoidismo secundário e da osteodistrofia renal.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

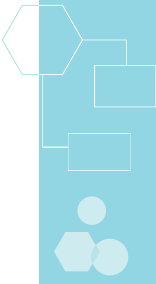
- riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comuns – diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, aumento ou diminuição da pressão arterial, tosse, dor de cabeça, infecções e dor;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

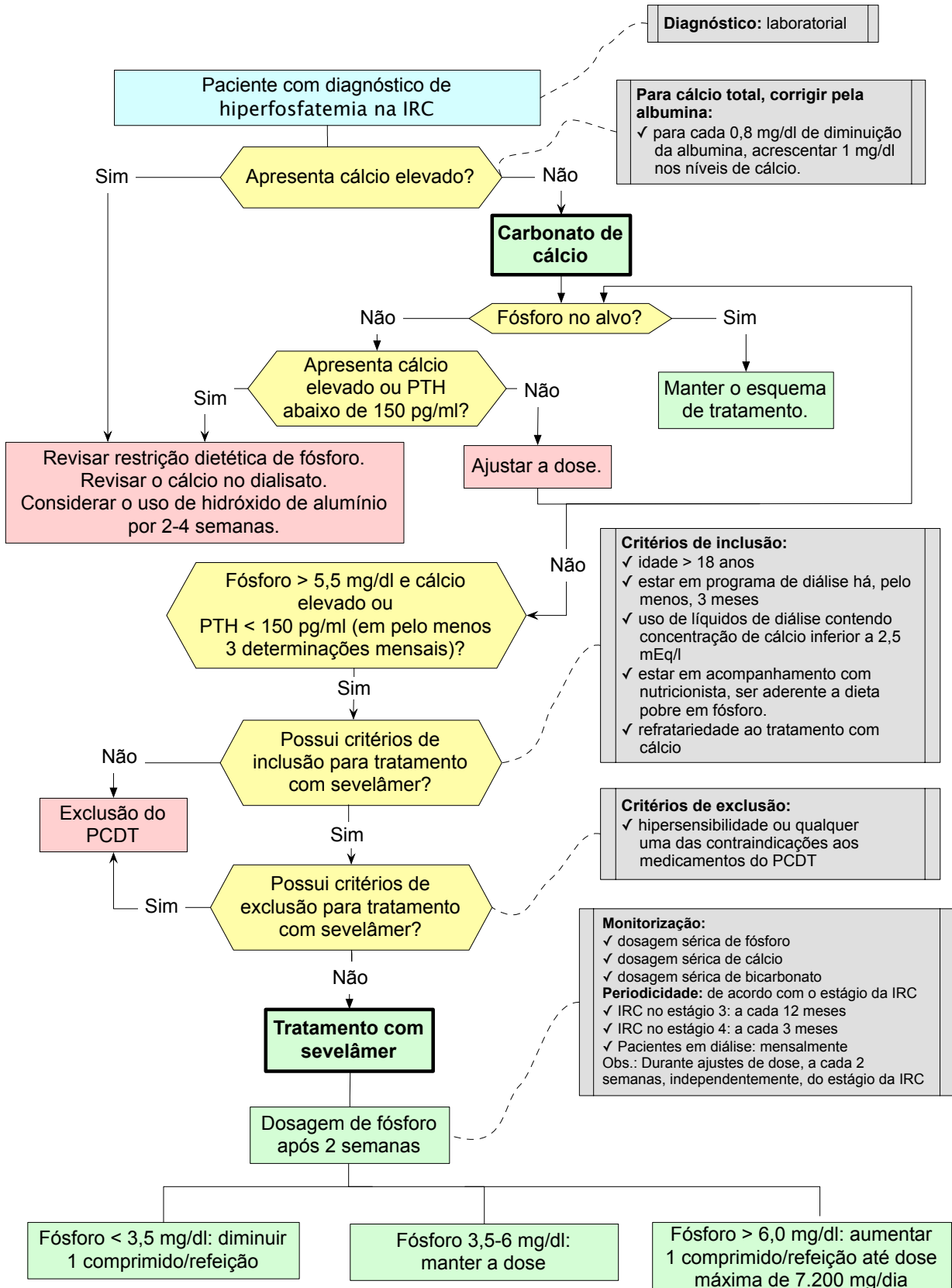
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

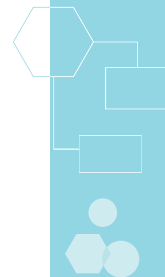
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

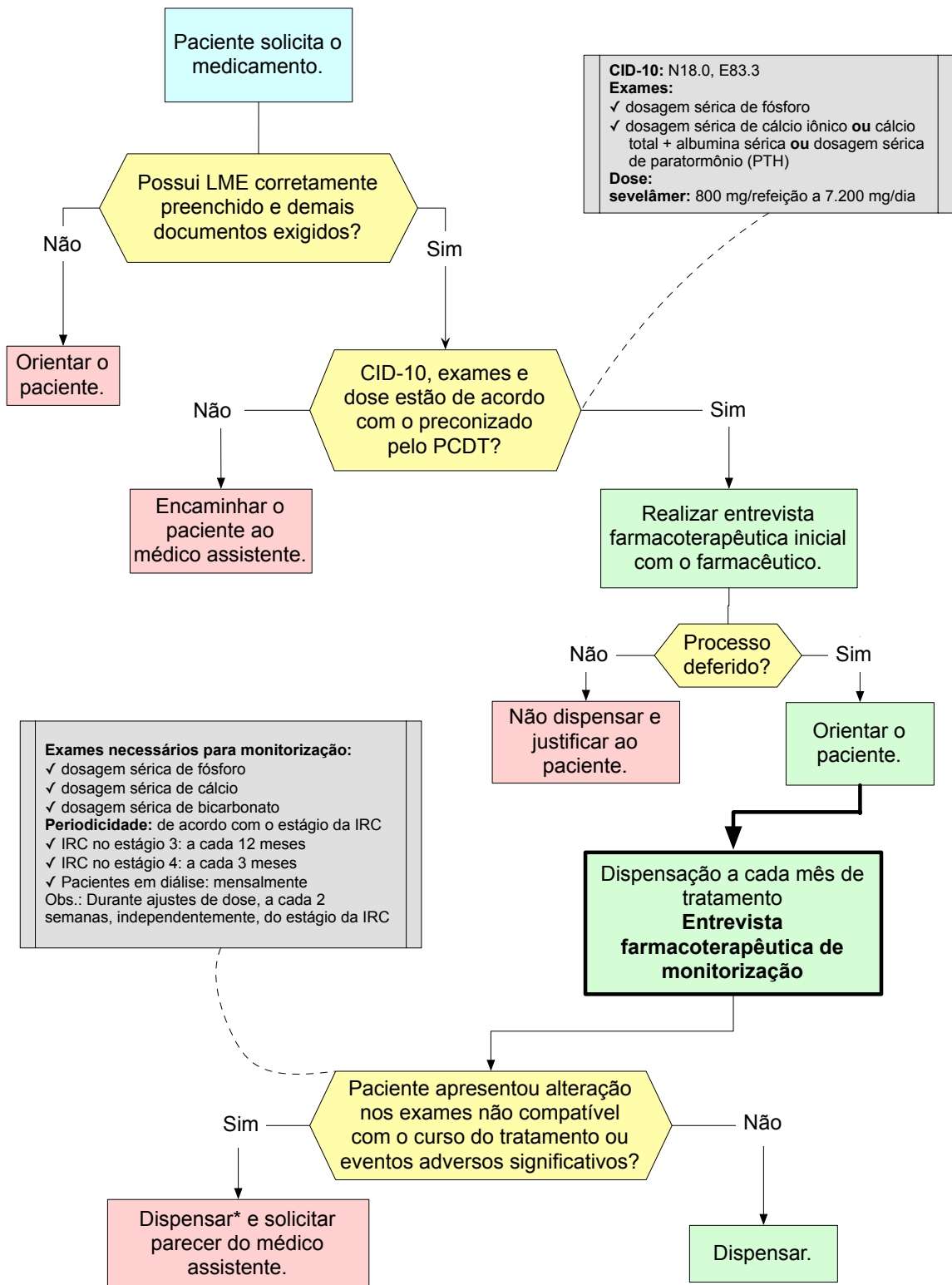


Fluxograma de Tratamento Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica





Fluxograma de Dispensação de Sevelâmer Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica



CID-10: N18.0, E83.3
Exames:
 ✓ dosagem sérica de fósforo
 ✓ dosagem sérica de cálcio iônico **ou** cálcio total + albumina sérica **ou** dosagem sérica de paratormônio (PTH)
Dose:
sevelâmer: 800 mg/refeição a 7.200 mg/dia

Exames necessários para monitorização:
 ✓ dosagem sérica de fósforo
 ✓ dosagem sérica de cálcio
 ✓ dosagem sérica de bicarbonato
Periodicidade: de acordo com o estágio da IRC
 ✓ IRC no estágio 3: a cada 12 meses
 ✓ IRC no estágio 4: a cada 3 meses
 ✓ Pacientes em diálise: mensalmente
 Obs.: Durante ajustes de dose, a cada 2 semanas, independentemente, do estágio da IRC

* Observação: se hipofostemia ou obstrução intestinal: não dispensar.



Ficha Farmacoterapêutica Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Há quanto tempo o paciente está em programa de diálise? _____

2.2 Já utilizou quelantes à base de cálcio?

não → critério de exclusão para uso de sevelâmer

sim → Quais? _____

Por quanto tempo? _____

2.3 Realiza acompanhamento nutricional?

não → Encaminhar o paciente ao nutricionista para orientação de dieta com restrição proteica

sim

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

(consequências da hiperfosfatemia: hiperparatireoidismo secundário, calcificações metastáticas, osteíte fibrosa cística, insuficiência renal, hipertensão, doença vascular aterosclerótica, prurido e disfunção sexual)

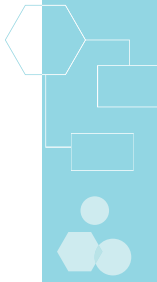
2.5 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Cálcio sérico							
Fósforo sérico							
Bicarbonato sérico							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Cálcio sérico						
Fósforo sérico						
Bicarbonato sérico						

* A periodicidade dos exames varia conforme o estágio de IRC: estágio 3, a cada 12 meses; estágio 4, a cada 3 meses; pacientes em diálise, a cada mês; durante ajustes de dose, a cada 2 semanas, independentemente do estágio da IRC.

3.2 Encontra-se o nível de fósforo sérico > 6 mg/dl?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser aumentada para 1 comprimido por refeição em intervalos de 2 semanas até a dose máxima)

3.3 Encontra-se o nível de fósforo sérico < 3,5 mg/dl

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser diminuída em 1 comprimido por refeição)

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.5

3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, hiper ou hipotensão, tosse, dor de cabeça, infecções e dor

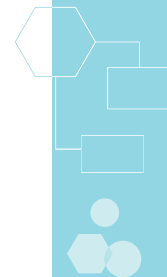
* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Sevelâmer

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.**

1 DOENÇA

- Hiperfosfatemia significa níveis de fósforo no sangue aumentados, geralmente em decorrência dos estágios mais avançados da insuficiência renal crônica. Pode levar a complicações nas glândulas paratireoides com consequente aparecimento de dor, fraqueza nos ossos (com risco de fraturas) e anemia, dentre outras.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas diminui os níveis de fósforo no sangue e previne as complicações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve o medicamento na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos revestidos (sem mastigar ou triturar) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

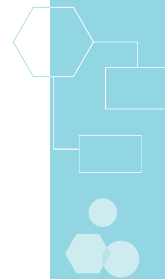
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, aumento ou diminuição da pressão arterial, tosse, dor de cabeça.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 CUIDADOS COM A ALIMENTAÇÃO

- Alimentos pobres em fósforo podem ajudar a manter a doença controlada e contribuem para um melhor efeito do medicamento.
- Procure orientação de um nutricionista para saber que alimentos devem ser evitados.

7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: dosagem sérica de cálcio, fósforo e bicarbonato em intervalos que podem variar de acordo com o estágio da insuficiência renal crônica: estágio 3, a cada 12 meses; estágio 4, a cada 3 meses; pacientes em diálise ou ajustes de doses, a cada mês

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde