

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA: O QUE O PEDIATRA DEVE SABER

Texto divulgado em 06/07/2023

Relatores*

Guido de Paula Colares Neto

Vanessa Radonsky

Marta Liliane de Almeida Maia

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Departamento Científico de Nefrologia da SPSP

Introdução

O raquitismo e a osteomalácia são condições de saúde associadas à mineralização inadequada devido a distúrbios na homeostase do cálcio e do fósforo, principalmente. Em termos gerais, a prevalência do raquitismo é maior em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos. Países africanos, do Oriente Médio e asiáticos apresentam uma ampla taxa de prevalência, variando de 10% a 70%. Além disso, a sua ocorrência na faixa etária pediátrica pode interferir no crescimento e no desenvolvimento ósseo e acarretar complicações a longo prazo e comprometimento da qualidade de vida. Portanto, a compreensão dos múltiplos aspectos destas doenças é necessária para a sua prevenção, diagnóstico precoce e manejo adequado.¹

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

O que são o raquitismo e a osteomalácia?

O raquitismo é um distúrbio de diferenciação e mineralização da placa de crescimento, exclusiva da criança e do adolescente, enquanto a osteomalácia é um defeito de mineralização dos ossos cortical e trabecular, com acúmulo de tecido osteoide não mineralizado. Durante a infância e a puberdade, o raquitismo e a osteomalácia podem coexistir.²

Qual o mecanismo envolvido na regulação do cálcio e do fósforo para a mineralização óssea?

O tecido ósseo é formado pela matriz orgânica, composta principalmente por fibras de colágeno tipo 1 e pelos cristais de hidroxiapatita, constituídos basicamente de cálcio e fósforo.³

A ossificação endocondral, presente nos ossos longos e vértebras, baseia-se na proliferação e diferenciação dos condrócitos com formação da matriz cartilaginosa seguida da substituição da cartilagem por tecido ósseo mineralizado pelos osteoblastos e osteoclastos.³

A regulação do cálcio é feita essencialmente através do PTH (paratormônio), produzido nas paratireoides, e da 1,25-di-hidroxitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol). O PTH eleva a calcemia ao estimular a reabsorção óssea, a reabsorção tubular e a absorção intestinal de cálcio através do aumento do calcitriol.⁴

A vitamina D pode ser adquirida através da ingestão de alimentos como óleo de fígado de bacalhau, peixes de água doce, leite e ovos ou é produzida, na pele, a partir do 7-di-hidrocolesterol em colecalciferol pelos raios ultravioleta. Na corrente sanguínea, o colecalciferol liga-se à proteína de ligação da vitamina D (DBP) e é transportado até o fígado, onde sofre a primeira hidroxilação, sendo convertido em 25 hidroxivitamina D (25OHD ou calcifediol). A 25OHD, no túbulo renal proximal, sofre uma segunda hidroxilação pela 1 α-hidroxilase para formar o metabólito ativo, o calcitriol. Através do seu receptor nuclear (VDR), o calcitriol promove o aumento da absorção intestinal de cálcio no duodeno, entre outras funções.⁴

Documento Científico



Por outro lado, a regulação do fósforo ocorre pelo balanço entre a absorção dietética, estimulada pelo calcitriol, no duodeno e jejuno, pelo cotransportador renal de sódio e fósforo NaPi-IIb e pela reabsorção renal de fósforo pelos cotransportadores renais de sódio e fósforo NaPi-IIa e NaPi-IIc no túbulo proximal.⁵

Os principais reguladores da homeostase do fósforo são o PTH e o FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*), produzido pelos osteoblastos e osteócitos. O PTH aumenta a fosfatúria, enquanto o FGF23, regulado pelos genes *PHEX* (*Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*), *DMP1* (*Dentin Matrix Phosphoprotein 1*) e *FAM20C* (*Family with Sequence Similarity 20, Member C*), diminui a reabsorção tubular de fósforo por inibição dos NaPi-IIa e NaPi-IIc e reduz a formação de calcitriol.⁵

Finalmente, o fósforo promove a morte celular programada dos condrócitos hipertróficos terminais da placa de crescimento e permite a adequada mineralização e formação ósseas.⁶

Quais os tipos e principais causas de raquitismo e osteomalácia na infância e adolescência?

Os raquitismos e/ou osteomalácias podem ser classificados pelo tipo de déficit mineral primário presente em hipocalcêmicos ou hipofosfatêmicos.

- **Raquitismo e/ou osteomalácia hipocalcêmicos:** ocasionados pela diminuição da disponibilidade de cálcio, resultante de baixa ingestão ou má absorção, ou relacionados a alterações no metabolismo ou na ação da vitamina D. Entre essas alterações, incluem-se a deficiência de vitamina D, o raquitismo dependente de vitamina D tipo 1 causado por deficiência da 1 α -hidroxilase (RDVD1A) ou da 25-hidroxilase (RDVD1B) e tipo 2 devido a mutações no VDR (RDVD2A) ou interferência na ação do VDR (RDVD2B). Nessas condições, ocorre uma redução no nível de cálcio extracelular, o que provoca um aumento no PTH, resultando em diminuição da reabsorção renal de fósforo e, conseqüentemente, hipofosfatemia associada.⁷

- **Raquitismo e/ou osteomalácias hipofosfatêmicos:** são primariamente causados pelo aumento patológico dos níveis de FGF23, sendo a forma ligada ao X (XLH) por mutações no gene *PHEX*, a principal causa. Além disso, as formas autossômica dominante (ADHR) por mutações no gene *FGF23* e autossômica recessiva (ARHR) por mutações nos genes *DMP1* (ARHR tipo 1), *ENPP1* (*Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1*) (ARHR tipo 2) e *FAM20C* (ARHR tipo 3) são causas relevantes. Adicionalmente, a produção ectópica de FGF23 pode ocorrer na displasia fibrosa poliostótica ou na osteomalácia oncogênica. Além das alterações relacionadas ao FGF23, defeitos nos cotransportadores renais podem levar à hipofosfatemia como na cistinose ou no raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria, bem como em tubulopatias mais abrangentes, como a síndrome de Fanconi.⁸

Qual a apresentação clínica do raquitismo e da osteomalácia na infância e adolescência?

Os sinais e sintomas variam de acordo com a idade do paciente. Na lactância, observa-se um quadro clínico caracterizado por irritabilidade, alargamento de fontanelas, craniotabes, infecções frequentes e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. À medida que o paciente começa a engatinhar e a andar, ocorre o desenvolvimento de deformidades nos membros superiores e/ou inferiores, como genu varo, genu valgo e joelhos em vendaval, acompanhados por retardo no crescimento e baixa estatura desproporcional.^{2,7} Neste caso, a distância entre os joelhos (distância intercondilar) estará acima de 2 cm e/ou a distância entre os tornozelos (distância intermaleolar) estará acima de 6 cm, ou seja, aumentadas para a idade, após os 2 anos.⁹

Durante a infância, é possível observar alargamento de punhos e joelhos, presença do rosário raquítico, proeminência da frente, torção anteromedial da tíbia, dores ósseas, pseudofraturas e alterações odontológicas, como perda dentária e abscessos dentários, sendo mais comuns no XLH. A fraqueza muscular proximal está presente em todos os tipos de raquitismo, embora com menor intensidade no XLH.^{2,7,10}

Além disso, nas formas hipocalcêmicas, podem ocorrer convulsões e tetania em casos mais graves de hipocalcemia. Por outro lado, no RDVD2, a alopecia total ou parcial é uma característica marcante.^{2,7}

Quais os exames laboratoriais que devem ser solicitados na avaliação do raquitismo e da osteomalácia?

Os exames laboratoriais indicados para o diagnóstico do raquitismo e da osteomalácia são: cálcio total e/ou cálcio iônico, fósforo sérico, fosfatase alcalina total e creatinina séricos; transaminases; gasometria venosa, PTH e 25OHD. Além disso, cálcio, fósforo e creatinina urinários em amostra isolada são recomendados. A fim de excluir tubulopatias mais abrangentes, é indicada a avaliação dos níveis séricos de bicarbonato através da gasometria venosa, ácido úrico, sódio, potássio e proteinúria.

Os raquitismos hipocalcêmicos, geralmente, têm calcemia e fosfatemia normais ou baixas, fosfatase alcalina total elevada, aumento dos níveis de PTH e calciúria baixa. O nível sérico de 25OHD está baixo na deficiência de vitamina D, enquanto no RDVD1A e RDVD1B e RDVD2A e RDVD2B está normal. Quanto ao nível sérico de calcitriol, ele está baixo no RDVD1A e RDVD1B e alto no RDVD2A e RDVD2B.^{11,12}

Não existe um consenso na definição do nível adequado de vitamina D na faixa etária pediátrica. O *Institute of Medicine* define suficiência de vitamina D como nível de 25OHD acima de 30 ng/ml e deficiência de vitamina D como nível de 25OHD abaixo de 20 ng/ml, enquanto o *Global Consensus for Nutritional Rickets* considera 25OHD acima de 20 ng/mL como suficiência de vitamina D e 25OHD abaixo de 12 ng/mL como deficiência com risco de raquitismo.^{12,13}

Por outro lado, os raquitismos hipofosfatêmicos mediados por FGF23 apresentam níveis elevados de FGF23 sérico, níveis reduzidos ou inapropriadamente normais de calcitriol, além de valores inapropriadamente normais ou baixos da taxa de reabsorção tubular de fosfato ($TRP = 1 - \frac{[Fosfatúria \times Creatinina\ sérica]}{[Fosfatemia \times Creatinúria]}$); valores inferiores a 85%, em vigência de normofosfatemia, e valores inferiores a 95% em vigência de hipofosfatemia) com consequente hiperfosfatúria. Uma forma de avaliação mais precisa é o cálculo da taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR). Se o TRP for menor ou igual a 0,86 (86%), calcula-se pela fórmula $TmP/GFR = TRP \times \text{fosfato sérico}$, enquanto se o TRP for maior do que 0,86 (86%), calcula-se pela fórmula $TmP/GFR = \frac{[0,3 \times TRP]}{[1 - (0,8 \times TRP)]} \times \text{fosfato sérico}$. Os valores de referência estão no quadro 1.

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Nos raquitismos hipofosfatêmicos, há fosfatase alcalina total elevada, mas a calcemia, os níveis de PTH e de 25OH estão geralmente normais.¹⁴

Enquanto isso, o raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria apresenta perfil laboratorial semelhante, mas se diferencia pelos níveis baixos de FGF23 e pela presença de hipercalcúria (relação da calciúria/creatinúria em amostra isolada acima dos valores de referência para a idade (Quadro 1).¹⁴

O quadro 2 apresenta o perfil laboratorial dos principais tipos de raquitismo de acordo com a etiologia e a figura 1 representa um fluxograma diagnóstico para o raquitismo e a osteomalácia na infância e adolescência.

Quadro 1. Intervalos de referência para a taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR) e para a relação da calciúria sobre a creatinúria em amostra isolada¹⁵

Idade	TmP/GFR		Cau/Cru
	mmol/L	mg/dl	
Abaixo de 3 meses	1,43-3,43	3,6-8,6	<2,1
3 meses - 6 meses	1,48-3,30	3,7-8,25	<2,1
6 meses - 12 meses	1,15-2,6	2,9-6,5	<2,1
12 meses - 2 anos	1,15-2,6	2,9-6,5	<0,45
2 - 5 anos	1,15-2,44	2,9-6,5	<0,35
6 - 10 anos	1,15-2,44	2,9-6,5	<0,3
11 - 15 anos	1,15-2,44	2,9-6,5	<0,26

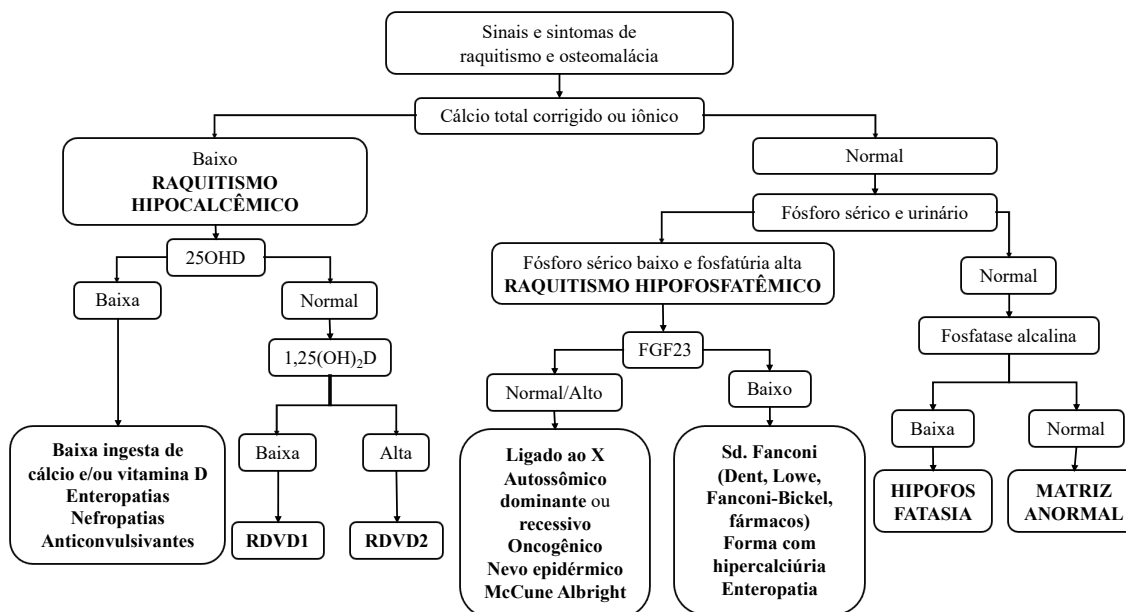
Cau: calciúria em amostra isolada, Cru: creatinúria em amostra isolada, TmP/GFR: taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular.

Quadro 2. Perfil laboratorial dos principais tipos de raquitismo de acordo com a etiologia

Etiologia	Tipo	Ca	P	FAT	PTH	25OHD	1,25 (OH) ₂ D	Cau	TmP/GFR
Raquitismo hipocalcêmico	Deficiência de 25OHD	↓/N	↓/N	↑	↑	↓	↓/N	↓/N	N
	RDVD1	↓/N	↓/N	↑ ↑	↑	N	↓↓	↓	N
	RDVD2	↓/N	↓/N	↑ ↑	↑	N	↑↑	↓	N
Raquitismo hipofosfatêmico	HHRH	N	↓↓	↑	↓/ N	N	↑	↑	↑
	XLH, ADHR e ARHR	N	↓↓	↑	N	N	↓/N	↓	↑

Ca: cálcio sérico, P: fósforo sérico, FAT: fosfatase alcalina total, PTH: paratormônio, 25OHD: calcidiol, 1,25(OH)₂D: calcitriol, Cau: calciúria, TmP/GFR: taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular, RDVD1: raquitismo dependente de vitamina D do tipo 1, RDVD2: raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2, HHRH: raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria, XLH: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, ADHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, ARHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo; ↓: baixo, ↑: alto; N: normal.

Figura 1. Fluxograma diagnóstico para o raquitismo e a osteomalácia na infância e adolescência



25OHD: calcidiol, 1,25(OH)₂D: calcitriol, RDVD1: raquitismo dependente de vitamina D do tipo 1, RDVD2: raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2.

Quais os exames e principais achados radiológicos que auxiliam no diagnóstico do raquitismo e da osteomalácia?

Nas crianças, a pesquisa de sinais de raquitismo, como o alargamento e a irregularidade metafisários, deve ser feita através de radiografias simples de punho e/ou joelhos, enquanto as radiografias simples de membros superiores e inferiores identificam as deformidades ósseas, como o encurvamento lateral de fêmures e/ou tíbias. Além disso, as radiografias simples revelam trabeculação grosseira e rarefação óssea presentes na osteomalácia.^{2,16}

Documento Científico



A cintilografia óssea com MDP-99mTc direciona a realização de radiografias simples para a pesquisa de pseudofraturas (fraturas simétricas, bilaterais, perpendiculares à cortical em áreas de maior carga mecânica como o púbis, colo de fêmur e metatarsos) nas áreas de hipercaptação do radiofármaco.¹⁷

Apesar disso, o padrão ouro para o diagnóstico do raquitismo e da osteomalácia é a histomorfometria óssea da biópsia óssea de crista ilíaca, que revela aumento do rebordo osteoide e aumento do tempo de mineralização. É um exame invasivo e não realizado de rotina.¹⁸

Quando deve ser realizada a genotipagem na investigação do raquitismo e da osteomalácia?

Na presença de casos familiares ou consanguinidade principalmente, a análise molecular, por meio do método de Sanger, painéis de Sequenciamento de Nova Geração e/ou MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), pode contribuir para o diagnóstico etiológico e do modo de transmissão genética, proporcionando o aconselhamento genético apropriado.^{2,7,19}

Nos casos de raquitismos hipofosfatêmicos mediados por FGF23, recomenda-se a investigação inicial do gene *PHEX* (Xp22.1), pois o XLH é a forma mais prevalente. No entanto, se o paciente manifestar um fenótipo mais grave, tardio ou atípico, é necessário investigar outros genes associados, como o *FGF23* (12p13.3), *DMP1* (4q21), *ENPP1* (6q23.2) e *FAM20C* (7p22.3) (7,19).

Já nos casos de raquitismos hipocalcêmicos, deve-se avaliar os genes *CYP27B1* (12q14.1) e *CYP2R1* (11p15.2) quando há suspeita de RDVD1A e RDVD1B, respectivamente. Por outro lado, a hipótese de RDVD2A e RDVD2B requer a avaliação dos genes *VDR* (12q13.11) e *HNRNPC* (14q11.2) (2,7,19).

Qual o tratamento indicado para o raquitismo e osteomalácia na infância e na adolescência?

O tratamento do raquitismo e da osteomalácia deve ser multidisciplinar, a fim de minimizar as possíveis complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ele deve incluir a orientação da família quanto à doença e ao tratamento, a suspensão de medicações que tenham efeito deletério no metabolismo ósseo, estímulo à atividade física adequada, cuidados odontológicos e analgesia para dores ósseas ou articulares.^{20,21}

Quanto ao tratamento farmacológico, os raquitismos hipocalcêmicos por deficiência de vitamina D devem ser tratados com reposição oral de colecalciferol ou calcifediol. Além disso, a avaliação do aporte dietético de cálcio do paciente deve ser feita concomitantemente à dosagem dos níveis de vitamina D e sua suplementação deve ser realizada quando necessário para suprir as necessidades diárias (quadro 3).^{20,22,23}

Desta forma, no tratamento do raquitismo nutricional, é recomendada a dose oral mínima de 2000 UI de colecalciferol ao dia por no mínimo três meses associado a 500 mg de cálcio elementar por dieta ou suplementos. Em pacientes com má aderência, a apresentação intramuscular pode ser utilizada, com dose dependente da idade. Em pacientes com doença hepática crônica ou síndrome de má absorção intestinal, maiores de 11 anos, o uso do calcifediol, na dose de 10 mcg/dia, apresenta melhor absorção intestinal, por não necessitar da hidroxilação hepática. Enquanto isso, a suplementação de cálcio elementar pode ser feita com diferentes compostos, como carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar), citrato de cálcio (21% de cálcio elementar) e cálcio citrato malato (20% de cálcio elementar).^{20,22,23}

Nos casos dos subtipos de RDVD1, o tratamento deve ser realizado com calcitriol na dose de 0,01 a 0,02 mcg/kg/dia dividido em duas doses, associado a 50 a 75 mg/kg/dia de cálcio elementar dividido em duas doses. Nos subtipos de RDVD2, o tratamento deve ser realizado com altas doses de calcitriol oral, 1 a 6 mcg/kg/dia dividido em duas tomadas, associado a 1 a 3 g ao dia de cálcio elementar.¹¹

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Quadro 3. Recomendações de suplementação diária de cálcio e vitamina D para o tratamento do raquitismo nutricional²⁰

Idade	Cálcio elementar (mg/dia)	Vitamina D (UI/dia)
0 a 6 meses	200	400
7 a 12 meses	260	400
1 a 3 anos	700	600
4 a 8 anos	1000	600
9 a 18 anos	1300	600

Quanto ao raquitismo hipofosfatêmico, principalmente nas formas mediadas pelo FGF23, o tratamento convencional consiste na reposição de fosfato e calcitriol, mas a normalização dos níveis séricos de fósforo não deve ser almejada pelo risco de tratamento excessivo. Neste caso, a monitoração deve ser feita pelos níveis de fosfatase alcalina total, sinais radiológicos de raquitismo e pela velocidade de crescimento. Na faixa pediátrica, o tratamento promove amenização das deformidades, melhora da cicatrização óssea e melhora do crescimento estatural dos pacientes.^{2,10,20,24}

A reposição de fosfato é feita através de formulações como fosfato de sódio e potássio em comprimidos (por exemplo, 250 mg de fósforo inorgânico/comprimido) ou apresentações em xarope (por exemplo, 15 mg de fósforo inorgânico/ml). (Quadro 4)

A dose preconizada de fósforo elementar é 20 a 60 mg/kg/dia, dividida em quatro dosagens longe das refeições, com intervalo de uma hora. No início do tratamento, deve-se usar doses menores, com aumento progressivo, para evitar efeitos colaterais gastrointestinais. Também é recomendado o uso de calcitriol na dose de 0,02 a 0,04/kg/dia, dividida em duas dosagens nas refeições, a fim de diminuir possível desconforto

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

gastrointestinal. Além disso, as suplementações de cálcio e colecalciferol devem ser realizadas se as necessidades diárias do paciente não forem atingidas.^{20,24}

Os principais efeitos colaterais do uso de fosfato e calcitriol são: hipercalcemia, hipercalcúria, nefrocalcinose (NC), nefrolitíase (NL) e hiperparatireoidismo secundário e/ou terciário.^{2,10,20,25}

Quadro 4. Fórmulas para manipulação do fosfato de sódio e potássio em xarope e comprimido

Apresentação	Componentes	Quantidade
Xarope (15 mg/ml de fosfato inorgânico)	Fosfato de sódio monobásico monoidratado	2,9g
	Fosfato de sódio dibásico anidro	14,7g
	Metilparabeno (Nlpagin)	0,25g
	Álcool etílico	0,75ml
	Essência de groselha	0,25ml
	Xarope simples	75ml
	Veículo q.s.p	250ml
Comprimido (250 mg de fosfato inorgânico)	Fosfato de sódio dibásico anidro	852mg
	Fosfato de potássio monobásico	155mg
	Fosfato de sódio monobásico monoidratado	130mg
	Excipiente q.s.p	1 comprimido

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Desde 2022, de acordo com o PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas), o burosumabe, um anticorpo humano anti-FGF23, é recomendado para o tratamento de pacientes com XLH, a partir de um ano de idade até 18 anos incompletos sem doença renal crônica, com o objetivo de normalizar a fosfatemia. Neste caso, o tratamento com burosumabe deve ser mantido até o final do período de crescimento, mas o tratamento convencional deve ser interrompido sete a dez dias antes do início do burosumabe, por serem tratamentos incompatíveis.^{10,26-28}

A dosagem inicial do burosumabe varia de acordo com o peso do paciente. Para crianças com peso inferior a 10 kg, a dose inicial recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada por via subcutânea a cada 14 dias. Já para crianças com peso superior a 10 kg, a dose inicial preconizada é de 0,8 mg/kg do peso corporal, a cada 14 dias, com dose máxima por aplicação de 90 mg.^{10,26-28} Os principais efeitos colaterais relatados ao uso são as reações locais, como prurido, eritema e hematomas.²⁹

Na presença de hipercalciúria, o uso de hidroclorotiazida, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia com máximo de 50 mg/dia, está indicado.²⁰

Já o uso de somatropina nos pacientes com raquitismo e baixa velocidade de crescimento ainda é controverso e não recomendado rotineiramente. Além disso, cirurgias ortopédicas corretivas em membros, como a hemiepifisiodesse, são frequentemente necessárias apesar do tratamento clínico.^{7,20,30}

Como deve ser realizada a monitoração clínica, laboratorial e radiológica da criança e adolescente com raquitismo e osteomalácia?

Os principais indicadores de eficácia do tratamento são a velocidade de crescimento e estatura, grau de deformidade esquelética, níveis séricos de fosfatase alcalina total e sinais radiológicos de raquitismo. As avaliações clínica e laboratorial (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina total e creatinina séricos; transaminases; cálcio e creatinina urinários, PTH e 25OHD) devem ser realizadas idealmente a cada três meses.^{10,24,26,27}

Documento Científico



No tratamento do raquitismo hipocalcêmico, a presença de hipercalcemia e hiper calciúria indicam a redução das doses de colecalciferol, calcitriol e/ou cálcio elementar.²⁰

Por outro lado, no tratamento convencional do raquitismo hipofosfatêmico, a normofosfatemia indica a redução da dose de fosfato, enquanto a hipercalcemia e hiper calciúria indicam a redução da dose de calcitriol. Além disso, o aumento dos níveis de PTH indica aumento da dose de calcitriol e/ou redução da dose de fosfato.^{10,24,26,27}

Já no tratamento com burosumabe, a hipofosfatemia indica aumento da dose da medicação, enquanto a hiperfosfatemia indica suspensão temporária da próxima dose e reinício da medicação após quatro semanas com metade da dose prescrita anteriormente.^{10,24,26,27}

Para o controle radiológico, a radiografia de idade óssea, radiografia de joelhos para avaliação da maturação esquelética e dos sinais de raquitismo e a ultrassonografia de rins e vias urinárias para avaliação de nefrolitíase e/ou nefrocalcinose devem ser realizadas anualmente. Além disso, as ressonâncias de crânio e coluna cervical estão indicadas em algumas formas de raquitismo, como o XLH, para avaliação de comorbidades como malformação de Chiari e craniossinostose.^{2,10,20,24}

Conclusão

O raquitismo e a osteomalácia na infância representam um desafio significativo para a saúde pública. A detecção de fatores de risco, o diagnóstico precoce, a prevenção e o tratamento adequado, além de uma monitoração regular pelos diferentes profissionais de saúde, são fundamentais para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida das crianças afetadas.

A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.

Referências

1. Dahash BA, Sankararaman S. Rickets. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562285/>
2. Carpenter T, Shaw N, Portale A et al. Rickets. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17101. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.101>
3. Collins MT, Marcucci G, Anders HJ et al. Skeletal and extraskeletal disorders of biomineralization. Nat Rev Endocrinol 2022;18:473–489. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00682-7>
4. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, et al. An overview of rickets in children. Kidney Int Rep. 2020 Jul;5(7):980–90.
5. Yamazaki M and Michigami T. Osteocytes and the pathogenesis of hypophosphatemic rickets. Front Endocrinol. 2022;13:1005189. doi: 10.3389/fendo.2022.1005189
6. Jannin A, Kerlan V, Desaillood R. Endocrinology of bone mineralization: An update. Ann Endocrinol (Paris). 2022 Feb;83(1):46-53. doi: 10.1016/j.ando.2021.12.001. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34921812.
7. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. Pediatr Nephrol. 2022 Sep;37(9):2013-2036. doi: 10.1007/s00467-021-05328-w. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34910242; PMCID: PMC9307538.
8. Imel EA. Congenital conditions of hypophosphatemia in children. Calcif Tissue Int 2021;108:74–90. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00692-5>
9. Torregrosa JV, Sánchez del Pozo J, Luiz Yanes MI et al. Panel discussion: some aspects of the management of patients with x-linked hypophosphataemic rickets. Adv Ther 2020;37 (Suppl 2):121–126. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01208-w>
10. Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol 2019;15:435–455. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
11. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):88–105.

Documento Científico



12. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394–415.
13. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1146–52.
14. Koumakis E, Cormier C, Roux C et al. The causes of hypo- and hyperphosphatemia in humans. *Calcif Tissue Int* 2021;108:41–73. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00664-9>
15. Ruppe MD. X-linked hypophosphatemia. 2012 Feb 9 [Updated 2017 Apr 13]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
16. Martel-Villagrán J, Arias-Medina A, García-Mardones G. Usefulness of X-rays in the differential diagnosis of hypophosphataemic rickets. *Adv Ther.* 2020 May;37(Suppl 2):89-94. doi: 10.1007/s12325-019-01183-2. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236877.
17. Adamsbaum C, Laredo JD, Briot K, Linglart A. Contribution of imaging to the diagnosis and follow up of X-linked hypophosphatemia. *Arch Pediatr.* 2021 Oct;28(7):594-598. doi: 10.1016/j.arcped.2021.09.002. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34583869.
18. Carpenter TO. Primary disorders of phosphate metabolism. 2022 Jun 8. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905395.
19. Gentile C, Chiarelli F. Rickets in children: An Update. *Biomedicines* 2021;9:738. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070738>
20. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A et al. Rickets guidance: part II—management. *Pediatr Nephrol* 2022;37:2289–2302. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05505-5>
21. Baroncelli GI and Mora S. X-linked hypophosphatemic rickets: multisystemic disorder in children requiring multidisciplinary management. *Front Endocrinol.* 2021;12:688309. doi: 10.3389/fendo.2021.688309

Documento Científico



22. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* [Internet]. 2019 May 6;11(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11051016>
23. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007 Jun;22(3):286-96. doi: 10.1177/0115426507022003286. PMID: 17507729.
24. Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, Vasanthwala R, Chandran M, Rhee Y, et al. Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, multidisciplinary management, and transition from pediatric to adult care. *JBM Plus*. 2023 May 1;7(6):e10744. doi: 10.1002/jbm4.10744. PMID: 37283655; PMCID: PMC10241092.
25. Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, de Andrade Bianchi M, Cavalcanti Gomes A, Chammass MC, et al. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in X-linked hypophosphatemic rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors. *J Endocr Soc*. 2019 Mar 25;3(5):1053-1061. doi: 10.1210/js.2018-00338. PMID: 31065622; PMCID: PMC6497922.
26. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol*. 2021;12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543
27. Mughal MZ, Baroncelli GI, de Lucas-Collantes C, Linglart A, Magnolato A, Raimann A, et al. Burosumab for X-linked hypophosphatemia in children and adolescents: Opinion based on early experience in seven European countries. *Front Endocrinol*. 2023;13:1034580. doi: 10.3389/fendo.2022.1034580
28. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
29. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högl W, Boot AM, et al. Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):813-824. doi: 10.1210/clinem/dgab729. PMID: 34636899; PMCID: PMC8851952.
30. Grote CW, Nepple JJ, Schoenecker PL, Gottesman GS, Gordon JE, Miller ML. Predicting rates of angular correction after hemiepiphysiodesis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr*

Documento Científico



Orthop. 2023 Jul 1;43(6):379-385. doi: 10.1097/BPO.0000000000002393. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36952253.

*Relatores:

Guido de Paula Colares Neto

Endocrinologista Pediátrico e Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Professor de Pediatria e do Mestrado Profissional em Nutrição do Centro Universitário São Camilo. Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP.

Vanessa Radonsky

Endocrinologista Pediátrica pela Universidade de São Paulo. Mestre e Doutoranda pela Universidade Federal de São Paulo.

Marta Liliane de Almeida Maia

Nefrologista Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo. Mestre e Doutoranda pela Universidade Federal de São Paulo. Médica Assistente do Serviço de Nefrologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo e do Hospital Infantil Darcy Vargas. Membro do Departamento Científico de Nefrologia da SPSP.