

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



ALYSSON JOSÉ ROCHA ALVES

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS
PACIENTES PORTADORES DE RAQUITISMO E
OSTEOMALACIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Aracaju/SE
2014

ALYSSON JOSÉ ROCHA ALVES

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS
PACIENTES PORTADORES DE RAQUITISMO E
OSTEOMALACIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Monografia apresentada ao
Colegiado do curso de Medicina
da Universidade Federal de
Sergipe, como requisito parcial
para obtenção do grau de bacharel
em Medicina.

Orientador: **Prof. Dr. Francisco de
Assis Pereira**

Aracaju/SE

2014

ALYSSON JOSÉ ROCHA ALVES

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS
PACIENTES PORTADORES DE RAQUITISMO E
OSTEOMALACIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

AUTOR: _____
(Alysson José Rocha Alves)

ORIENTADOR: _____
(Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira)

EXAMINADOR: _____

ARACAJU-SE
2014

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia aos meus pais pelo incentivo, compreensão e inspiração, fundamentais para alcançar o conhecimento na Medicina e na vida.

AGRADECIMENTOS

É com grande satisfação e sensação de dever cumprido, que concluo mais uma importante etapa da minha vida.

Primeiramente, agradeço a Deus, fonte de inspiração que ilumina os meus caminhos e guia os meus passos.

Aos meus pais, Antônio e Marlene, por todo amor, pelo esforço em me proporcionar a melhor educação possível e por me ensinar os bons valores da vida.

Aos meus irmãos, Júnior e Amanda, pela amizade, respeito e união e por me apoiarem ao longo desta jornada.

À minha avó Maria Deusemira, pela ternura, pelo amor e pelos ensinamentos.

Ao meu avô Valter pelo apoio e motivação.

À minha namorada Nayane, pelo amor, carinho, paciência, cumplicidade e por tornar esta caminhada mais agradável.

Ao meu professor e orientador Dr. Francisco Pereira, pela atenção, pelo incentivo, pela disponibilidade e por me auxiliar na elaboração deste trabalho.

Aos mestres e professores pelo apoio e entusiasmo, com que me encorajaram a durante a graduação, em especial a Dr. Manoel Hermínio, Dr^a Rosana e Dr^a Stella.

Aos pacientes pela oportunidade de desenvolver o conhecimento e o aprendizado, sempre com ética e muita responsabilidade.

A todos os amigos e colegas, que colaboraram para essa grande conquista.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1. Dados demográficos de pacientes com raquitismo/osteomalacia.....	47
Tabela 2. Dados bioquímicos de pacientes com raquitismo/osteomalacia.....	48
Tabela 3. Dados laboratoriais do metabolismo mineral de pacientes com raquitismo/osteomalacia.....	49
Tabela 4. Tratamento medicamentoso de pacientes com raquitismo/osteomalacia.....	50

LISTA DE SIGLAS

EUA – Estados Unidos da América

PTH – Paratormônio

25OHD – 25-hidroxivitamina-D

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroxivitamina-D

RDVD I – Raquitismo Dependente de Vitamina D tipo I

RDVD II – Raquitismo Dependente de Vitamina D tipo II

FGF-23 – Fator de Crescimento do Fibroblasto-23

ATRP – Acidose Tubular Renal Proximal

ATRD – Acidose Tubular Renal Distal

RHX – Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao Cromossomo X

RHAD – Raquitismo Hipofosfatêmico Autossômico Dominante

RHAR – Raquitismo Hipofosfatêmico Autossômico Recessivo

PHEX – Endopeptidase Reguladora de Fosfato no Cromossomo X

DMP-1 – Fosfoproteína da Matriz de Dentina 1

ENPP1 – Pirofosfatase/Fosfodiesterase Ectonucleotídeo 1

RHHH – Raquitismo Hipofosfatêmico Hereditário com Hipercalcúria

ADOM – Ambulatório de Doenças Osteometabólicas

HU – Hospital Universitário

UFS – Universidade Federal de Sergipe

OMS – Organização Mundial da Saúde

IMC – Índice de Massa Corporal

SUMÁRIO

I - REVISÃO DA LITERATURA.....	10
I.1 INTRODUÇÃO.....	10
I.2 EPIDEMIOLOGIA.....	11
I.3 ETIOPATOGENIA.....	11
I.4 QUADRO CLÍNICO.....	12
I.5 QUADRO LABORATORIAL.....	13
I.6 QUADRO RADIOLÓGICO.....	15
I.7 QUADRO HISTOLÓGICO.....	15
I.8 DIAGNÓSTICO.....	16
I.9 TIPOS DE RAQUITISMO.....	16
I.9.1 - Raquitismo nutricional por deficiência de vitamina D.....	17
I.9.2 - Raquitismo dependente de vitamina D tipo I.....	19
I.9.3 - Raquitismo dependente de vitamina D tipo II	19
I.9.4 - Raquitismo Hipofosfatêmico.....	20
I.10 TRATAMENTO.....	23
I.11 PREVENÇÃO DE RAQUITISMO NUTRICIONAL.....	26
I.12 COMPLICAÇÕES.....	27
I.13 MONITORAMENTO E ACOMPANHAMENTO.....	28
I.14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
II – ARTIGO CIENTÍFICO.....	33
1. PÁGINA DE TÍTULO	33

2. RESUMO	34
3. ABSTRACT	35
4. INTRODUÇÃO	36
5. PACIENTES E MÉTODOS	37
6. RESULTADOS	38
7. DISCUSSÃO	40
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
9. TABELAS.....	47

I – REVISÃO DA LITERATURA

I.1 - INTRODUÇÃO

O raquitismo é uma doença caracterizada por um distúrbio da mineralização de cartilagem nas placas de crescimento de crianças, levando ao alargamento das extremidades de ossos longos, ao retardo no crescimento, a deformidades ósseas e ao atraso no desenvolvimento (SANTOS et al., 2009; HAZZAZI et al., 2013), além de comprometer o osso cortical e trabecular (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006), sendo descrito, primeiramente, por Glisson durante meados do século XVII em Londres, Inglaterra (WARD et al., 2007).

O crescimento do osso e a sua mineralização dependem da disponibilidade adequada de cálcio e fósforo (SAHAY; SAHAY, 2012, 2013). As causas de raquitismo incluem a deficiência de cálcio, fósforo e/ou vitamina D, sendo, geralmente, secundária a carências nutricionais, todavia também existem formas congênitas (SANTOS et al., 2009). O equivalente em adultos é um enfraquecimento generalizado do esqueleto devido à mineralização deficiente, conhecido como osteomalacia. Os pacientes adultos portadores de osteomalacia apresentam-se com fraqueza muscular e dor óssea (JAGTAP et al., 2012).

Embora seja uma doença pouco frequente (SANTOS et al., 2009), o raquitismo constitui-se em um problema de saúde pública tendo em vista as deformidades ósseas que podem ocorrer durante a fase de crescimento ósseo bem como as complicações associadas às mesmas.

I.2 – EPIDEMIOLOGIA

A importância do raquitismo tem variado ao longo das décadas, voltando a receber mais atenção nos últimos 30 anos. O pico de incidência ocorre entre 6 e 18 meses de vida, além da adolescência. No mundo, o raquitismo é a doença osteometabólica mais comum da infância (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

Apesar de ser considerado uma doença rara e prevenível, sua prevalência tem aumentado em muitas regiões, incluindo a Europa Ocidental e os Estados Unidos da América (EUA), e em vários subgrupos étnicos que tem emigrado para as regiões de clima temperado (DIMITRI; BISHOP, 2007). A problemática é maior na África, no Oriente Médio e na Ásia, constituindo-se como um problema de saúde pública (PRENTICE, 2013).

No Brasil, a despeito da adequada exposição solar e da radiação ultravioleta durante a maior parte do ano, é frequente a deficiência de vitamina D (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

Atualmente, acredita-se que o raquitismo hereditário é a causa mais prevalente de raquitismo em países industrializados (NIELSEN, 2012).

I. 3 - ETIOPATOGENIA

Raquitismo é uma doença de ossos em crescimento e é caracterizado por um atraso ou uma falha da mineralização nas placas de crescimento não fundidas, associado à expansão da zona hipertrófica da placa de crescimento, decorrente de menor apoptose dos condrócitos nesse sítio. Isso resulta em alargamento da placa de crescimento e em um atraso no aparecimento e na irregularidade da zona provisória de calcificação na extremidade metafisária da placa de

crescimento (DIMITRI; BISHOP, 2007; FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; PETTIFOR; PRENTICE, 2011).

A falha do processo de mineralização tem como causa a inadequada concentração extracelular de cálcio e de fósforo, os dois principais componentes minerais do osso (MECHICA, 1999), cujas demandas estão elevadas, principalmente, durante os períodos de crescimento rápido (NIELSEN, 2012). No raquitismo, o defeito de mineralização leva ao acúmulo de osteóide no tecido ósseo abaixo da placa de crescimento (metáfise), acarretando a formação de ossos fracos e curvilíneos ao longo do tempo (SAHAY; SAHAY, 2012).

Vitamina D é essencial para o desenvolvimento do esqueleto por promover absorção intestinal de cálcio, contribuindo para a sua homeostase (WARD et al., 2007; MISRA et al., 2008; WAGNER; GREER, 2008; PETTIFOR; PRENTICE, 2011; SAHAY; SAHAY, 2012; CHRISTODOULOU et al., 2013). Déficit de vitamina D afeta o metabolismo do cálcio, a atividade dos osteoblastos, a ossificação da matriz, além da remodelação e da densidade ósseas (CHRISTODOULOU et al., 2013).

I.4 - QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas do raquitismo dependem da etiologia, da idade de início e da intensidade, manifestando-se desde a infância até a adolescência, quando há fusão da placa de crescimento (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

Os sintomas mais frequentes em crianças menores de um ano de idade são as convulsões hipocalcêmicas (DIMITRI; BISHOP, 2007; SAHAY; SAHAY, 2013; SOLIMAN et al., 2013),

enquanto que, na adolescência, predominam as dores em membros inferiores, nos ossos e em dorso, além de fraqueza muscular (WARD et al., 2007; NIELSEN, 2012).

Os sinais incluem alargamento dos pulsos e tornozelos, genu varo ou valgo, proeminência das junções costocondrais (rosário raquítico), tórax carinatum (em peito de pombo), fronte proeminente, sulco de Harrison, cifoescoliose, maléolo duplo (sinal de Marfan), fechamento tardio das fontanelas e craniotabes (ossos do crânio moles). Além disso, a erupção dentária pode estar atrasada e o esmalte dos dentes pode ser de má qualidade, aumentando o risco de cárie. Raquitismo também pode estar associado a um baixo crescimento e a um aumento da susceptibilidade a infecções (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; MISRA et al., 2008; SAHAY; SAHAY, 2013; SOLIMAN et al., 2013).

O tipo de deformidade e o membro afetado dependem da idade da criança. Assim, deformidades dos antebraços e arqueamento posterior da tíbia distal são mais comuns em crianças mais jovens que engatinham, enquanto curvatura acentuada dos membros inferiores (joelho varo) é um achado característico em crianças que iniciaram a deambulação. Em crianças maiores, deformidades em valgo dos membros inferiores ou genu valgo em um membro e genu varo em outro podem ser vistos (DIMITRI; BISHOP, 2007; FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; SAHAY; SAHAY, 2013).

I.5 - QUADRO LABORATORIAL

Os níveis séricos de cálcio, de fósforo e de fosfatase alcalina indicam a possibilidade de raquitismo, levando à investigação diagnóstica com os exames subsequentes (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008). A fosfatase alcalina é um excelente marcador de atividade da doença. As concentrações séricas de fosfatase alcalina estão elevadas tanto no raquitismo hipocalcêmico

quanto no hipofosfatêmico (SAHAY; SAHAY, 2012). O cálcio sérico está, geralmente, diminuído em raquitismo hipocalcêmico, embora esteja normal no raquitismo hipofosfatêmico (SAHAY; SAHAY, 2012, 2013). Já as concentrações de fósforo sérico, em geral, estão baixas em ambos os tipos de raquitismos (SAHAY; SAHAY, 2012). No raquitismo devido à insuficiência renal, o fósforo sérico encontra-se elevado (SAHAY; SAHAY, 2013).

Em relação ao paratormônio (PTH), as concentrações séricas, normalmente, estão bastante elevadas no raquitismo hipocalcêmico, ao passo que no raquitismo hipofosfatêmico, elas são, geralmente normais ou ligeiramente elevadas (SAHAY; SAHAY, 2013).

Para as crianças com raquitismo hipocalcêmico, medidas de níveis séricos de 25-hidroxivitamina-D (25OHD) ajudam a distinguir o raquitismo causado pela deficiência de vitamina D de outras causas de raquitismo hipocalcêmico (PETTIFOR; PRENTICE, 2011). A concentração sérica de 25OHD, também chamada de calcidiol é baixa no raquitismo por deficiência de vitamina D, enquanto que é normal ou ligeiramente aumentada nas outras formas. A 1,25-dihidroxivitamina-D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol, pode estar baixa, normal ou aumentada no raquitismo hipocalcêmico. Níveis de 1,25(OH)₂D, inicialmente, aumentam em resposta à elevação dos níveis de PTH, contudo podem, posteriormente, diminuir pois seu substrato, a 25OHD, é limitado (SAHAY; SAHAY, 2012). O calcitriol sérico encontra-se muito reduzido no raquitismo dependente de vitamina D tipo I (RDVD I), e bastante elevado no raquitismo dependente de vitamina D tipo II (RDVD II) e no raquitismo hipofosfatêmico (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; SAHAY; SAHAY, 2013).

I.6 - QUADRO RADIOLÓGICO

Os locais tradicionais para detectar a presença de raquitismo radiologicamente são as extremidades distais do rádio, ulna e fêmur, além da tíbia proximal. Estes locais são preferenciais por apresentarem crescimento mais acelerado do esqueleto apendicular e, sendo assim manifestam as características de raquitismo na placa de crescimento de forma mais evidente do que em outros sítios (PETTIFOR; PRENTICE, 2011; SAHAY; SAHAY, 2013).

A principal característica radiológica consiste no desaparecimento da fina linha radiopaca que demarca a zona provisória de calcificação. O acúmulo do osteóide não mineralizado torna as metáfises espessas, alargadas, irregulares e côncavas. No osso cortical observam-se afinamento e textura grosseira. Deformidades e encurvamento dos ossos longos podem originar o geno varo ou o geno valgo. Nos casos mais graves podem ocorrer fraturas por insuficiência, com aspecto de hipotransparência cortical linear bilateralmente, e osteopenia generalizada. O rosário raquítico manifesta-se com retificação e alargamento da extremidade esternal das costelas. No raquitismo, a radiografia de mão e punho revela, além da idade óssea atrasada, as alterações próprias do raquitismo (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; MISRA et al., 2008).

I.7 - QUADRO HISTOLÓGICO

A biópsia óssea com marcação com tetraciclina é a maneira mais precisa para diagnosticar o raquitismo, no entanto, é raramente realizada por ser um exame invasivo e o diagnóstico pode ser normalmente firmado a partir de uma combinação de achados clínicos e laboratoriais (SAHAY; SAHAY, 2012).

I.8 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do raquitismo baseia-se na suspeita clínica e deve ter confirmação laboratorial e radiológica (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; MISRA et al., 2008).

A avaliação de uma criança com sinais clínicos de raquitismo deve incluir uma história alimentar, com especial atenção à ingestão de cálcio e vitamina D, juntamente com um histórico de uso de medicamentos e exposição solar, além de investigar possível doença hepática, renal e/ou má absorção (SAHAY; SAHAY, 2012, 2013).

Diante da suspeita de raquitismo, deve-se dosar fósforo sérico e PTH para diferenciar raquitismo hipocalcêmico de raquitismo hipofosfatêmico (SAHAY; SAHAY, 2012).

I.9 - TIPOS DE RAQUITISMO

Raquitismo engloba um grupo heterogêneo de doenças com diferentes etiologias (SANTOS et al., 2009). As principais causas de raquitismo são deficiência de vitamina D e raquitismo hipofosfatêmico hereditário (FUJIWARA et al., 2013). Raquitismo também ocorre quando os metabólitos da vitamina D estão deficientes. Isto pode ser devido a uma causa hereditária ou secundário a distúrbios do intestino, pâncreas, fígado ou rim por alteração do metabolismo da vitamina D (DIMITRI; BISHOP, 2007).

Raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Raquitismo hipocalcêmico é causado por deficiência de cálcio e/ou vitamina D, ocorrendo geralmente devido à ingestão insuficiente ou metabolismo alterado de vitamina D, ou em alguns casos devido à ingestão ou absorção de cálcio inadequada isoladamente. Raquitismo hipofosfatêmico em geral é

causado por perda renal de fosfato (VISWANATHAN; QUINTOS, 2006; JAGTAP et al., 2012; SAHAY; SAHAY, 2012, 2013; CHRISTODOULOU et al., 2013).

Outra forma de classificar o raquitismo é em nutricional e não nutricional (SAHAY; SAHAY, 2012). Raquitismo nutricional desenvolve-se devido à ingesta deficiente ou absorção prejudicada de cálcio, fósforo ou vitamina D (SAHAY; SAHAY, 2013), cuja prevalência é maior em países em desenvolvimento onde a ingesta de cálcio e vitamina D são baixas, apesar da exposição solar abundante (PETTIFOR, 2013).

I.9.1 - Raquitismo nutricional por deficiência de vitamina D

As causas de raquitismo por deficiência de vitamina D incluem ingesta inadequada de cálcio e vitamina D, má absorção, baixa exposição solar, doença renal e hepática crônicas, além do uso crônico de drogas, a exemplo dos anticonvulsivantes (HAZZAZI et al., 2013).

Algumas doenças metabólicas hereditárias originam o raquitismo como quadro principal, por interferirem no metabolismo da vitamina D. Dentre as principais causas genéticas estão os raquitismos dependentes de vitamina D tipos I e II (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

A exposição solar é a principal fonte das vitaminas D3 (colecalfiferol) e D2 (ergocalciferol), pois ambas são raras nos alimentos, sendo encontradas em peixes gordurosos como o salmão e no óleo de fígado de peixes como o bacalhau (vitamina D3) e em vegetais e cogumelos (vitamina D2) (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; MISRA et al., 2008).

A vitamina D no organismo é proveniente da dieta e, principalmente, da sua síntese na pele a partir da conversão do 7-dihidrocolesterol, sob a ação dos raios ultravioleta. A vitamina D

sintetizada na pele, através da circulação, chega ao fígado onde é convertida em 25-hidroxivitamina D pela enzima 25-hidroxilase. Nos rins, o calcidiol é convertido pela enzima 1- α -hidroxilase em 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), a forma ativa da vitamina D. A atividade da 1- α -hidroxilase renal é regulada pelo paratormônio (PTH), cálcio, fósforo e pelo próprio calcitriol, sendo estimulada em caso de hipocalcemia e/ou hipofosfatemia (MECHICA, 1999; FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008). A 1,25(OH)₂D necessita interagir com o receptor de vitamina D para efetuar suas ações (DIMITRI; BISHOP, 2007; SANTOS et al., 2009), estimulando a absorção intestinal de cálcio e fósforo (NIELSEN, 2012).

O melhor indicador do nível de vitamina D é a dosagem de 25OHD, a qual se constitui na sua forma principal de circulação no organismo (MISRA et al., 2008; SAHAY; SAHAY, 2012; BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013). Entretanto, não há consenso sobre um ponto de corte diagnóstico ou um teste com níveis adequados de sensibilidade e especificidade (ELDER; BISHOP, 2014). A Sociedade Americana de Endocrinologia defende concentrações de 25OHD acima de 30ng/dL (75nmol/L), como ideal para a saúde óssea e define deficiência como níveis menores que 20ng/dL (50nmol/L), já o Instituto de Medicina dos EUA aceita níveis acima de 20ng/dL como suficientes, menores que 15ng/dL como deficientes, e abaixo de 5ng/dL como deficiência grave (BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013; VOGIATZI; DICKMAN; DEBOER, 2013). Os valores séricos de 25OHD > 200ng/dL (500nmol/L) são considerados como tóxicos (CHRISTODOULOU et al., 2013).

Grupos de risco para o desenvolvimento de raquitismo por deficiência de vitamina D incluem lactentes em aleitamento materno exclusivo, principalmente aqueles nascidos de mães com baixos níveis de vitamina D, crianças que vivem em áreas de alta latitude, que possuem dieta

pobre em cálcio, pigmentação mais escura da pele, uso de protetores solares ou costumes religiosos ou sociais que limitam a exposição da pele à luz solar (PETTIFOR, 2004, 2008; WAGNER; GREER, 2008; PETTIFOR; PRENTICE, 2011; SOLIMAN et al., 2013).

I.9.2 - Raquitismo dependente de vitamina D tipo I (RDVD I)

Este tipo de raquitismo é um distúrbio autossômico recessivo causado pela deficiência da enzima 1-alfa-hidroxilase que se caracteriza pela conversão defeituosa de 25-hidroxivitamina D em 1,25-diidroxivitamina D correspondente à ativação final de vitamina D que acontece nos rins, devido a mutações inativadoras no gene que codifica a enzima 1-alfa-hidroxilase (DIMITRI; BISHOP, 2007; SAHAY; SAHAY, 2012, 2013).

I.9.3 - Raquitismo dependente de vitamina D tipo II (RDVD II)

Raquitismo dependente de vitamina D tipo II é uma doença rara, de herança autossômica recessiva, causada por mutação no gene que codifica o receptor de vitamina D, que determina resistência à forma ativa da vitamina D (SANTOS et al., 2009; SAHAY; SAHAY, 2012, 2013). É a forma mais severa e rara de raquitismo hereditário (SANTOS et al., 2009). A alopecia, existente em 75% dos doentes, resulta da disfunção dos receptores de vitamina D nos queratinócitos e está associada a pior prognóstico (DIMITRI; BISHOP, 2007; SANTOS et al., 2009; SAHAY; SAHAY, 2012, 2013).

I.9.4 - Raquitismo Hipofosfatêmico

Raquitismo hipofosfatêmico é um grupo de doenças que compartilham características bioquímicas semelhantes, incluindo a excessiva perda renal de fosfato, fósforo sérico baixo e valores baixos ou normais de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com consequente desordem do metabolismo osteomineral (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; SILVA et al., 2009; BOWDEN et al., 2013; CHEUNG; ROSCHGER; KLAUSHOFER, 2013).

Raquitismo hipofosfatêmico é, comumente, causado pela perda renal de fósforo, que pode ser isolada ou parte de um distúrbio renal tubular generalizado. Deficiência nutricional é incomum (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; SAHAY; SAHAY, 2012; SUKKHOJAIWARATKUL; MAHACHOKLERTWATTANA; POOMTHAVORN, 2013). A maioria dos distúrbios hipofosfatêmicos são hereditários, embora eles possam, raramente, ser adquiridos (JAGTAP et al., 2012). Entre as formas hereditárias, a forma ligada ao cromossomo X é a mais comum (BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012; SAHAY; SAHAY, 2013).

Raquitismo hipofosfatêmico pode ser subdividido de acordo com a fisiopatologia subjacente em associado ao peptídeo fosfatúrico (FGF-23) e não associado ao FGF-23. FGF-23 é um peptídeo fosfatúrico, secretado, principalmente, por osteócitos (NIELSEN, 2012). PTH estimula a atividade de $1-\alpha$ -hidroxilase aumentando a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, e induz a expressão e a secreção de FGF-23 (BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012). A principal função de FGF-23 é manter o fosfato sérico dentro do seu intervalo normal e servir como um hormônio regulador de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Além disso, FGF-23 coordena a reabsorção renal de fósforo de acordo com a sua demanda para a mineralização óssea. O efeito fosfatúrico de FGF-23 é exercido por uma diminuição da expressão do cotransportador sódio-fosfato nos rins com a concomitante redução da reabsorção renal de fósforo e consequente fosfatúria. FGF-23

atua também na diminuição da síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por inibição da $1-\alpha$ -hidroxilase e no aumento da degradação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por indução da enzima 24-hidroxilase, resultando em absorção intestinal diminuída de fósforo e cálcio (SILVA et al., 2009; SOUZA et al., 2010; NIELSEN, 2012; BOWDEN et al., 2013).

Nas tubulopatias, inclusive na síndrome de Fanconi, a hipofosfatemia leva à redução da síntese do FGF-23 (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; FUJIWARA et al., 2013). Síndrome de Fanconi ou acidose tubular renal proximal (tipo 2 - ATRP) é uma disfunção generalizada do túbulo proximal renal, de causa hereditária ou adquirida que conduz à reabsorção prejudicada de aminoácidos, de glicose, de fósforo, de potássio e de bicarbonato com a excreção aumentada desses solutos na urina, gerando hipocalemia, hipofosfatemia e acidose metabólica (BOWDEN et al., 2013). Outra tubulopatia que pode ocorrer é a acidose tubular renal distal (tipo 1 - ATRD), caracterizada por uma dificuldade em excretar íons de hidrogênio (SAHAY; SAHAY, 2013). Suspeita-se de ATRD em condições de hipocalemia, de hipercloremia, e de acidose metabólica com ânion gap normal (SAHAY; SAHAY, 2012). Hipercalciúria ocorre devido à reabsorção óssea, como resultado da acidose crônica e da diminuição da reabsorção tubular renal de cálcio (SAHAY; SAHAY, 2013).

As doenças adquiridas onde a hipofosfatemia é FGF-23 dependente incluem os tumores mesenquimatosos secretores de FGF-23 (Osteomalacia induzida por tumor), a displasia fibrosa polióstótica e a síndrome do nevus epidérmico (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; SUKKHOJAIWARATKUL; MAHACHOKLERTWATTANA; POOMTHAVORN, 2013). Osteomalacia induzida por tumor é uma síndrome paraneoplásica rara (SILVA et al., 2009), cujos tumores são, geralmente, benignos e de crescimento lento, que ocorrem, principalmente, na cabeça e no pescoço e menos frequentemente nos ossos e em outros tecidos. Os seios paranasais,

o pescoço e a mandíbula são locais comuns destes tumores, porém são de difícil identificação e devem ser localizados por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética nuclear (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; HOUANG; CLARKSON; SIOSON, 2013).

A redução da absorção de fosfato no jejuno pode também ocorrer por uso crônico de algumas drogas como o hidróxido de alumínio e os glicocorticóides, que também interferem na absorção intestinal de cálcio (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

Causas genéticas de raquitismo hipofosfatêmico com aumento da ação do FGF-23 incluem o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (RHX), o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD) e o raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (RHAR) (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008). O RHX é doença de herança dominante ligada ao X causada por mutações inativadoras do gene PHEX (Endopeptidase reguladora de fosfato no cromossomo X), responsável por degradar o FGF-23 (SAHAY; SAHAY, 2013). O RHAD decorre de mutações ativadoras do gene do FGF-23, que tornam a molécula do FGF-23 resistente à clivagem (BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012; JAGTAP et al., 2012; NIELSEN, 2012). Existem duas formas de RHAR, que podem resultar de mutações inativadoras dos genes da proteína DMP-1 (fosfoproteína ácida da matriz de dentina 1) ou de pirofosfatase/fosfodiesterase ectonucleotídeo 1 (ENPP1) (BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012; JAGTAP et al., 2012; NIELSEN, 2012). A causa genética de raquitismo hipofosfatêmico com redução da ação do FGF-23 é o raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria (RHHH) (BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012). O RHHH é raro, sendo causado por mutações inativadoras no gene SLC34A3, resultando em perda de função do co-transportador de sódio-fosfato (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; NIELSEN, 2012; FUJIWARA et al., 2013; SAHAY; SAHAY, 2013).

Clinicamente, é impossível distinguir raquitismo nutricional das diferentes formas de raquitismo hereditário (NIELSEN, 2012). Raquitismo hipofosfatêmico hereditário é, frequentemente, associado à deformidade óssea, à dor óssea e ao atraso no crescimento. Deformidade óssea, por vezes, requer cirurgia para correção (FUJIWARA et al., 2013).

I.10 - TRATAMENTO

O tratamento do raquitismo deve propiciar melhora dos distúrbios metabólicos, das deformidades ósseas e do ritmo de crescimento. O tratamento depende da etiologia do raquitismo e deve ser mantido, ao menos, até o término do crescimento quando a causa persiste (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

O tratamento do raquitismo por deficiência de vitamina D é simples, de baixo custo (ELDER; BISHOP, 2014), e responde, rapidamente, à administração de vitamina D, quer sob a forma de suplementos orais, ou por radiação ultravioleta na pele (PETTIFOR; PRENTICE, 2011). Existem diferentes esquemas de tratamento que variam entre doses diárias de vitamina D e uma única grande dose ("terapia stoss") (VISWANATHAN; QUINTOS, 2006; BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013). Recomenda-se 1000UI por dia para recém-nascidos menores que 1 mês, 1000-5000UI diárias para crianças de 1 a 12 meses de idade, e 5000-10000UI por dia para crianças a partir de 1 ano de idade. O tratamento é mantido até que haja evidência radiográfica de cura. Em seguida, reduz-se a dose para 400UI por dia (SAHAY; SAHAY, 2012).

Em relação à ingestão de cálcio, esta deve atingir aproximadamente 1000mg/dia (30-75mg/kg) divididos em três doses, para evitar a "síndrome de fome óssea" (agravamento da

hipocalcemia após o início da terapia com vitamina D) (SAHAY; SAHAY, 2012). O tratamento adequado promove melhora sintomática em poucas semanas. O calcidiol plasmático deve ser mantido acima de 20ng/dL, e idealmente, maior que 30ng/dL, objetivando maior redução do PTH plasmático. A correção das deformidades pode levar dois anos ou ser persistente, e necessitar de cirurgia corretiva (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

“Terapia stoss” é utilizada, extensamente, em alguns locais da Europa e consiste em uma única dose com 200.000 a 600.000UI de vitamina D administradas, oralmente ou por via intramuscular (PETTIFOR; PRENTICE, 2011). “Terapia stoss” tem sido recomendada, especialmente, em casos de difícil adesão ao tratamento com doses diárias fracionadas (VISWANATHAN; QUINTOS, 2006), contudo tais doses elevadas de vitamina D podem levar à hipercalcemia (SAHAY; SAHAY, 2012).

A cura do raquitismo por deficiência de cálcio pode ser alcançada após tratamento com suplementação de cálcio por via oral (NIELSEN, 2012).

O tratamento de RDVD tipo I é feito com calcitriol. A dose depende da gravidade da doença e do peso corporal. A dose inicial para o raquitismo é de 1mcg/dia até ocorrer a melhora óssea. Posteriormente, a dose é reduzida para 0,25 a 1mcg/dia, dependendo dos resultados das análises bioquímicas. A ingesta adequada de cálcio na dieta (30-75mg/kg/dia) deve ser mantida. Os objetivos do tratamento visam atingir normocalcemia, manter níveis de PTH dentro dos limites normais e evitar hipercalcúria (SAHAY; SAHAY, 2012, 2013).

O tratamento do RDVD tipo II envolve o uso de calcitriol e suplementação de cálcio. A resposta individual varia com a severidade do defeito do receptor. A terapia é iniciada com doses diárias de 2mcg de calcitriol e 1000mg de cálcio. No entanto, a administração de doses

extremamente elevadas de calcitriol (até 30-60mcg/dia) e de cálcio (até 3g/dia) pode ser necessária. Infusão de cálcio, por um longo período de tempo, em uma veia central é uma alternativa para pacientes refratários e precisa ser continuada por vários meses (SAHAY; SAHAY, 2012, 2013).

O tratamento do raquitismo hipofosfatêmico depende da etiologia e da associação ou não com ação aumentada do FGF-23 (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008), e geralmente, compreende solução de fosfato e vitamina D ativa, ou seja, o calcitriol é adicionado para evitar o hiperparatireoidismo secundário e também para aumentar a absorção intestinal de fósforo (SUKKHOJAIWARATKUL; MAHACHOKLERTWATTANA; POOMTHAVORN, 2013). Quando não há aumento da ação do FGF-23, o tratamento consiste na reposição de fosfato por via oral na dose de 30 a 60mg/kg/dia, devendo-se fracionar a cada 6 horas para prevenir o hiperparatireoidismo secundário. Deve-se iniciar o tratamento com 30mg/kg/dia de fósforo, aumentando-se a dose gradativamente (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; SILVA et al., 2009).

Nos casos em que há aumento da ação do FGF-23, o calcitriol deve ser acrescentado ao fosfato, por via oral, na dose de 30 a 70ng/kg/dia. O calcitriol incrementa a absorção intestinal e a reabsorção renal de cálcio e de fósforo e reduz o defeito da mineralização óssea. As fórmulas do fósforo como cápsula ou drágea são mais interessantes do que as líquidas por permitirem absorção mais lenta e possuírem menor conteúdo de sódio. A reposição de fósforo pode causar dor abdominal e diarreia osmótica (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008; BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012; JAGTAP et al., 2012; ELDER; BISHOP, 2014).

Em pacientes com osteomalacia induzida por tumor, a remoção cirúrgica do tumor deve ser realizada, o que permite a correção do excesso de fator fosfatúrico e a cura (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006).

O tratamento de pacientes com RHHH consiste apenas em suplementação oral de fosfato, diferentemente dos tipos de raquitismo hipofosfatêmico FGF-23 dependente hereditários (BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012). Calcitriol não é indicado, devido à hipercalciúria e aos níveis séricos elevados característicos da doença (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; SAHAY; SAHAY, 2013).

I.11 - PREVENÇÃO DE RAQUITISMO NUTRICIONAL

Raquitismo nutricional é uma doença que pode ser evitada e sua prevenção deve se iniciar ainda durante a gravidez. A medida mais simples para a prevenção é a exposição solar adequada, todavia, em populações em que isso é impraticável, a suplementação de vitamina D deve ser instituída (HAZZAZI et al., 2013; PETTIFOR, 2013; ELDER; BISHOP, 2014).

Alimentos enriquecidos estão sendo reconhecidos como uma importante fonte de vitamina D, principalmente, em altas latitudes. A fortificação do leite tem sido reconhecida como um método seguro, eficaz e aceitável (MISRA et al., 2008; BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013).

Os prematuros devem ser suplementados a partir do nascimento com 400-800UI/dia por causa da transferência inadequada da vitamina D materna, além dos problemas associados à prematuridade, como insuficiência hepática e renal, má alimentação e dificuldades gastrointestinais que prejudicam a absorção dos nutrientes (MISRA et al., 2008; BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013).

Para os lactentes que estão em aleitamento materno exclusivo, a ingesta mínima diária de 400UI/dia deve ser iniciada dentro de alguns dias após o nascimento. Como a maioria das

fórmulas infantis contêm 400UI/L, as crianças que estão em uso da fórmula alimentar também necessitam de suplementação, a menos que consumam mais de 1.000ml de fórmula por dia (PETTIFOR; PRENTICE, 2011; SAHAY; SAHAY, 2012; BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013).

De forma geral, recomenda-se a ingesta de vitamina D 400UI/dia em crianças com menos de um ano de vida e 600UI/dia em crianças maiores de um ano de idade, como sugerido pelo Instituto de Medicina dos EUA (BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013). Crianças e adolescentes em situação de maior risco de desenvolver raquitismo e deficiência de vitamina D podem necessitar de doses ainda mais elevadas do que 400UI/dia de vitamina D (WAGNER; GREER, 2008).

I.12 - COMPLICAÇÕES

As principais complicações do raquitismo se relacionam com o próprio tratamento. Entre elas, estão a nefrocalcinose e o hiperparatireoidismo secundário e terciário (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; BARONCELLI; TOSCHI; BERTELLONI, 2012). Por vezes, pode haver comprometimento da altura final devido, em parte, ao prejuízo do crescimento nos primeiros anos de vida e à falta de aderência ao tratamento (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

As doses de fosfato acima de 50mg/kg/dia podem estimular o PTH e dar origem ao hiperparatireoidismo secundário com redução da calcemia, através da ação direta do fósforo sobre a secreção de PTH. A persistência do hiperparatireoidismo por longos períodos de tempo pode levar à função autônoma da paratireóide, caracterizando o hiperparatireoidismo terciário,

que, embora rara, é grave, levando à reabsorção óssea intensa, à nefrocalcinose e à insuficiência renal (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006).

Com o intuito de se evitar as complicações relacionadas ao tratamento de raquitismo hipofosfatêmico, diante de elevação do PTH plasmático, deve-se reduzir a dose de fósforo e/ou aumentar a dose do calcitriol, enquanto que diante de hipercalcúria deve-se reduzir a dose de calcitriol e/ou de cálcio (FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008).

O principal efeito da dose excessiva de calcitriol é a hipercalcúria, definida como a excreção urinária de cálcio acima de 4mg/kg/dia ou a razão de cálcio/creatinina superior a 0,7, no primeiro ano de vida ou superior a 0,3, após o primeiro ano. Se hipercalcúria estiver presente, deve-se reduzir a dose de calcitriol (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008). Nefrocalcinose pode ser demonstrada em até 80% dos pacientes com RHX, cujas calcificações renais se localizam nos túbulos e são compostas de fosfato de cálcio (SAHAY; SAHAY, 2013).

I.13 – MONITORAMENTO E ACOMPANHAMENTO

Visitas regulares a um especialista em doenças osteometabólicas são necessárias para monitorar o crescimento, a deformidade óssea e as complicações associadas (ELDER; BISHOP, 2014).

Durante a fase inicial, os pacientes devem ser avaliados, pelo menos, uma vez por semana, com níveis séricos de cálcio, de fósforo, de fosfatase alcalina, de creatinina, de 1,25(OH)₂D, de PTH, e de relação cálcio/creatinina urinária. Se os parâmetros bioquímicos não respondem, a dose de 1,25(OH)₂D deve ser aumentada gradualmente (SAHAY; SAHAY, 2013).

O insucesso da terapêutica deve ser considerado se não houver resposta bioquímica após 3 a 5 meses de tratamento (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; SAHAY; SAHAY, 2013). Normalmente, os níveis de cálcio e fósforo tornam-se normais dentro de 6 a 10 dias, enquanto que o PTH e os níveis de 25OHD normalizam dentro de 1 a 2 meses e a fosfatase alcalina sérica em 3 a 6 meses (BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013).

Após 3 meses, recomenda-se obter os níveis séricos de cálcio, de fósforo, de magnésio, de fosfatase alcalina, de 25OHD e de PTH (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006). Subsequentemente, os níveis de 25OHD podem ser monitorizados anualmente (BALASUBRAMANIAN; DHANALAKSHMI; AMPERAYANI, 2013). Ultrassonografia de vias urinárias deve ser realizada a cada 6 a 12 meses (FILHO; CASTRO; DAMIANI, 2006; JAGTAP et al., 2012). As radiografias devem mostrar melhora evidente após 4 semanas de tratamento e deve ser repetido após 3 meses, quando as placas de crescimento devem ter recuperado a aparência normal. Os pacientes podem ser avaliados em intervalos de 3 meses, durante a terapia de manutenção. Radiografias de mão são realizadas uma vez por ano para verificar o reaparecimento de alterações raquíticas (SAHAY; SAHAY, 2013).

I.14 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALASUBRAMANIAN S., DHANALAKSHMI K., AMPERAYANI S. Vitamin D Deficiency in Childhood – A Review of Current Guidelines on Diagnosis and Management. **Indian Pediatrics**. v. 50, p. 669-675. 2013.
2. BARONCELLI G. I., TOSCHI B., BERTELLONI S. Hypophosphatemic rickets. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. v. 19, n. 6, p. 460-467. 2012.
3. BOWDEN S. A., PATEL H. P., BEEBE A., MCBRIDE K. L. Successful Medical Therapy for Hypophosphatemic Rickets due to Mitochondrial Complex I Deficiency Induced de Toni-Debré-Fanconi Syndrome. **Case Reports in Pediatrics**. v. 2013, p. 1-5. 2013.
4. CHEUNG M., ROSCHGER P, KLAUSHOFER K. et al. Cortical and Trabecular Bone Density in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 98, n. 5, p. 954-961. 2013.
5. CHRISTODOULOU S., GOULA S., VERVERIDIS A., DROSOS G. Vitamin D and Bone Disease. **BioMed Research International**. p.1-6. 2013.
6. DIMITRI P., BISHOP N. Rickets. **Pediatrics and Child Health**. v. 17, n. 7, p. 279-287. 2007.
7. ELDER C. J., BISHOP N. J. Rickets. **The Lancet**. p. 1-12. 2014.
8. MENEZES FILHO H., CASTRO L. C. G., DAMIANI D. Hypophosphatemic Rickets and Osteomalacia. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 50, n. 4, p. 802-813. 2006.
9. MENEZES FILHO H. C., SETIAN N., DAMIANI D. Raquitismos e metabolismo ósseo. **Pediatrics**. v. 30, n. 1, p. 41-55. 2008.
10. FUJIWARA M., NAMBA N., OZONO K., ARISAKA O., YOKOYA S. Treatment of Hypophosphatemic Rickets with Phosphate and Active Vitamin D in Japan: A Questionnaire-based Survey. **Clin Pediatr Endocrinol**. v. 11, n. 1, p. 9-14. 2013.
11. HAZZAZI M. A., ALZEER I., TAMIMI W., ATAWI M. A., ALWAN I. A. Clinical Presentation and Etiology of Osteomalacia/Rickets in Adolescents. **Saudi J Kidney Dis Transpl**. v. 24, n. 5, p. 938-941. 2013.

12. HOUANG M., CLARKSON A., SIOSON L. Phosphaturic mesenchymal tumors show positive staining for somatostatin receptor 2A (SSTR2A). **Human Pathology**. v. 44, p. 2711–2718. 2013.
13. JAGTAP V. S., SARATHI V., LILA A. R., BANDGAR T., MENON P., SHAH N. S. Hypophosphatemic rickets. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. v. 16, p. 177-182. 2012.
14. MECHICA J. B. Raquitismo e Osteomalacia. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 43, n. 6, p. 457-466. 1999.
15. MISRA M., PACAUD D., PETRYK A., SOLBERG P. F. C., KAPPY M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. **Pediatrics: The official journal of the american academy of pediatrics**. v. 122, p. 398-417. 2008.
16. NIELSEN, S. S. B. Rickets in Denmark. **Danish Medical Journal**. v. 59, n. 2, p. 1-31. 2012.
17. PETTIFOR J. M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? **Am J Clin Nutr**. v. 80(suppl), p. 1725–1729. 2004.
18. PETTIFOR J. M. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. **Indian J Med Res**. v. 127, p. 245-249. 2008.
19. PETTIFOR J. M. Nutrition Rickets: Pathogenesis and Prevention. **Pediatric Endocrinology Reviews**. v. 10, n. 2, p. 347-353. 2013.
20. PETTIFOR J. M., PRENTICE A. The role of vitamin D in paediatric bone health. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 25, p. 573-584. 2011.
21. PRENTICE A. Nutritional rickets around the world. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. v. 136, p. 201-206. 2013.
22. SAHAY M., SAHAY R. Rickets vitamin D deficiency and dependency. **Indian Journal Endocrinology Metabolism**. v. 16, n. 2, p. 164-176. 2012.
23. SAHAY M., SAHAY R. Renal Rickets-Pratical Approach. **Indian Journal Endocrinology Metabolism**. v. 17(Suppl1), p.35–44. 2013.
24. SANTOS R., NEVES S., GOMES C., NEVES F., CORREIA A. J. Raquitismo Vitamina D Dependente Tipo II. **Acta Med Port**. v. 22, p. 861-866. 2009.

25. SILVA D. D. R., SILVA B. C. C., CAETANO C. V. TIBÚRCIO A. M. F. P., NUNES M. B., CHAGAS A. S. P., POLITO E. T. L., FERREIRA A. R., PURISCH S. Tumor-induced osteomalacia: a case report. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.53, n. 3, p. 378-382. 2009.
26. SOLIMAN A., SALAMA H., ALOMAR S., SHATLA E., ELLITHY K., BEDAIR E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. **Indian Journal Endocrinology Metabolism.** v. 17, n. 4, p. 697–703. 2013.
27. SOUZA M. A., JUNIOR L. A. V. S., SANTOS M. A., VAISBICH M. H. Dental abnormalities and oral health in patients with Hypophosphatemic rickets. **Clinics.** v. 65, n. 10, p. 1023-1026. 2010.
28. SUKKHOJAIWARATKUL D., MAHACHOKLERTWATTANA P., POOMTHAVORN P. Epidermal nevus syndrome with hypophosphatemic rickets in a young girl. **Journal of Paediatrics and Child Health.** p. 1-4, 2013.
29. VISWANATHAN A., QUINTOS J. B. Stosstherapy for Treatment of Vitamin D Deficiency Rickets. **Turner White.** p. 39-42. 2006.
30. VOGIATZI M. G., DICKMAN E. J., DEBOER M. D. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. **J Clin Endocrinol Metab.** p. 1-10. 2013.
31. WAGNER C. L., GREER F. R. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. **Pediatrics.** v. 122, p. 1142–1152. 2008.
32. WARD L. M., GABOURY I., LADHANI M., ZLOTKIN S. Vitamin D–deficiency rickets among children in Canada. **Canadian Medical Association Journal.** v. 177, n. 2, p. 161-166. 2007.

III – ARTIGO CIENTÍFICO

TÍTULO:

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM RAQUITISMO

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF PATIENTS WITH RICKETS

NOMES COMPLETOS DOS AUTORES, DEPARTAMENTOS, INSTITUIÇÕES, CIDADE E PAÍS:

Alysson José Rocha Alves¹

Elenilde Gomes Santos²

Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira³

Francisco de Assis Pereira⁴

¹Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil.

²Professora Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil

³Professor Associado do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil

⁴Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil

NOME COMPLETO, ENDEREÇO POSTAL, E-MAIL, TELEFONE E FAX DO AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA:

Alysson José Rocha Alves.

Rua Manoel Inácio Teixeira, nº 36, Bairro Suissa.

CEP: 49051-060

Aracaju – Sergipe

Tel: (79) 32140440 / 9810-2289

E-mail: alyssonalves2289@gmail.com

TÍTULO ABREVIADO:

Raquitismo

DESCRIPTORES:

Raquitismo; Hipocalcemia; Hipofosfatemia.

NÚMERO DE PALAVRAS:

2237

TIPO DO MANUSCRITO:

Artigo original

RESUMO

O raquitismo é uma doença caracterizada por um distúrbio da mineralização de cartilagem nas placas de crescimento que leva ao retardo no crescimento e a deformidades ósseas. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica e é confirmado por alterações radiográficas e laboratoriais. O tratamento do raquitismo depende de sua etiologia e deve propiciar melhora dos distúrbios metabólicos, da sintomatologia e do ritmo de crescimento. **Objetivo:** Avaliar clínica e laboratorialmente os pacientes portadores de raquitismo do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. **Pacientes e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, no qual foram avaliados os dados referentes ao diagnóstico, aos parâmetros laboratoriais e ao tratamento e suas complicações, coletados através de revisão de prontuários de um total de sete pacientes. **Resultados:** Entre os resultados obtidos, foi encontrado que 71,4% eram do sexo feminino, 57,1% eram portadores de raquitismo hipofosfatêmico, 71,4% apresentaram deformidades osteoarticulares, todos foram submetidos à terapêutica medicamentosa e 42,9% evoluíram com alterações ultrassonográficas de vias urinárias decorrentes do tratamento. **Conclusão:** O atraso no diagnóstico da doença pode ocasionar sequelas osteoarticulares e afetar o crescimento de forma irreversível, dessa forma, torna-se importante o conhecimento das alterações clínicas e laboratoriais para a breve suspeita clínica e para o encaminhamento precoce dos pacientes a serviços especializados, além de um seguimento ambulatorial regular com o objetivo de prevenir e monitorizar as possíveis complicações decorrentes do tratamento da patologia.

Descritores: Raquitismo; Hipocalcemia; Hipofosfatemia.

ABSTRACT

Rickets is a disorder of defective mineralization of cartilage in the epiphyseal growth plates, leading to growth retardation and skeletal deformities. The diagnosis of rickets is based on clinical suspicion, and must be confirmed by radiographic and laboratory abnormalities. Treatment of rickets depends on its etiology and should provide improved metabolic disorders, the symptoms and the rate of growth.

Objective: This study aims to evaluate the clinical and laboratory aspects of the patients with Rickets from the Ambulatory of Osteometabolic Diseases located in the Hospital of Federal University of Sergipe.

Patients and methods: Retrospective, descriptive study, in which evaluated data regarding the diagnosis, laboratory parameters, treatment and complications, were collected through chart review of all seven patients. **Results:** It was observed that 71.4% were female, 57.1% were carriers of hypophosphatemic rickets, 71.4% had osteoarticular deformities, all the patients underwent drug therapy and 42.9%

progressed to sonographic alterations of the urinary tract from the treatment. **Conclusion:** The delay in diagnosis of the disease can cause osteoarticular sequelae and irreversibly affect growth. Therefore it is crucial to know the clinical and laboratorial findings to promote clinical suspicion and early referral of patients to the specialist. Regular outpatient follow-ups are also important in preventing and monitoring potential complications arising from the treatment of the Rickets.

Keywords: Rickets; Hypocalcemia; Hypophosphatemia.

INTRODUÇÃO

O raquitismo é a doença osteometabólica mais comum da infância (1), e é caracterizado por um distúrbio da mineralização de cartilagem nas placas de crescimento de crianças, levando ao alargamento das extremidades de ossos longos, ao retardo no crescimento e a deformidades ósseas (2,3).

O diagnóstico do raquitismo baseia-se na suspeita clínica e deve ter confirmação laboratorial e radiológica (1,4). A avaliação de uma criança com sinais clínicos de raquitismo deve incluir uma história alimentar, com especial atenção à ingestão de cálcio e vitamina D, juntamente com um histórico de uso de medicamentos e exposição solar, além de investigar possível doença hepática, renal e/ou má absorção (5,6).

As manifestações clínicas do raquitismo dependem da etiologia e da idade de início da doença (1). Os sinais incluem alargamento dos pulsos e tornozelos, genu varo ou valgo, rosário raquítico, tórax carinatum, cifoescoliose e craniotabes, entre outros (4,6,7,8). O tipo de deformidade e o membro afetado dependem da idade da criança (1,9).

Os locais tradicionais para detectar a presença de raquitismo radiologicamente são as extremidades distais do rádio, ulna e fêmur, além da tíbia proximal (6,10).

Raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Raquitismo hipocalcêmico é causado por deficiência de cálcio e/ou vitamina D, ocorrendo geralmente devido à ingestão insuficiente ou metabolismo alterado de vitamina D. Raquitismo hipofosfatêmico em geral é causado por perda renal de fosfato (5,6,11,12,13). A maioria dos distúrbios hipofosfatêmicos é hereditária (4), sendo que a forma ligada ao cromossomo X é a mais comum (6,14). Outra forma de classificar o raquitismo é em nutricional e não nutricional (5). Clinicamente é impossível distinguir raquitismo nutricional das diferentes formas de raquitismo hereditário (15).

O tratamento do raquitismo deve propiciar melhora dos distúrbios metabólicos, das deformidades ósseas e do ritmo de crescimento. O tratamento depende da etiologia do raquitismo (1). Raquitismo por deficiência de vitamina D responde, rapidamente, à administração de vitamina D (10). O tratamento de

raquitismo hipofosfatêmico é feito com reposição de fósforo e calcitriol, o qual promove a absorção intestinal e a reabsorção renal de cálcio e de fósforo, reduzindo o defeito da mineralização óssea (1,14,16,17,18).

As principais complicações do raquitismo estão relacionadas ao próprio tratamento. Entre elas, estão a nefrocalcinose e o hiperparatireoidismo secundário e terciário (7,17).

Em virtude dessas considerações, o presente estudo tem como objetivo avaliar clínica e laboratorialmente os pacientes portadores de raquitismo/osteomalacia do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas (ADOM) do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, com abordagem quantitativa de sete pacientes diagnosticados com raquitismo/osteomalacia em seguimento clínico no Ambulatório de Doenças Osteometabólicas (ADOM) do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). O projeto de pesquisa foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFS CAEE Nº 30800814.70000.5546 e os pacientes ou seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após terem sido informados e esclarecidos sobre o estudo.

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico prévio de raquitismo/osteomalacia e o seguimento ambulatorial no HU-UFS. O critério de exclusão foi a recusa à participação no estudo.

As informações referentes aos pacientes foram obtidas a partir da análise de prontuários. Os dados obtidos foram: nome, sexo, idade, peso, altura, cor da pele, diagnóstico, patologias associadas, características clínicas, exames laboratoriais e de imagem, dose diária de carbonato de cálcio, de vitamina D e de solução de fosfato, por ocasião da primeira e da última consulta ambulatorial.

Em relação à avaliação de crescimento foram utilizadas as curvas de crescimento propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2006 e 2007 (19), adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil como padrões de referência para avaliação do crescimento de crianças e de adolescentes no Brasil.

Os parâmetros laboratoriais avaliados foram hemograma, pelo método de impedância associado à citometria de fluxo; ureia, pelo método calorimétrico; creatinina, pelo método enzimático; albumina pelo método verde de bromocresol; cálcio total, pelo método calorimétrico; cálcio iônico, pelo método fluorimetria; fósforo inorgânico, pelo método phosphomolyhdate; fosfatase alcalina, pelo método cinético; PTH, pelo método quimioluminescência; 25-hidroxivitamina D, pelo método quimioluminescência; calciúria pelo método Arsenazo III e fosfatúria pelo método Daly e Ertingshausen modificado.

Os exames de imagem avaliados ao longo do seguimento ambulatorial foram: radiografia simples, ultrassonografia de vias urinárias e densitometria mineral óssea.

Para a análise estatística dos resultados obtidos, utilizou-se o programa GraphPad Prism, versão 12.0 para *Windows*, 2012 (San Diego, CA, USA). As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão.

RESULTADOS

Todos os sete pacientes com diagnóstico de raquitismo/osteomalacia em acompanhamento no ADOM do HU-UFS concordaram em participar do estudo.

Nossa casuística foi composta por cinco indivíduos do sexo feminino (71,4%) e dois do sexo masculino (28,6%). Seis pacientes são pardos (85,7%) e um é negro (14,3%). Os demais dados demográficos estão apresentados na tabela 1.

Em relação ao diagnóstico etiológico do raquitismo/osteomalacia foi evidenciada a presença de quatro pacientes portadores de raquitismo hipofosfatêmico (57,1%), um dependente de vitamina D tipo 2 (14,3%), um nutricional por deficiência de vitamina D (14,3%), e outro, osteomalacia induzida por tumor

(14,3%). A média e o desvio padrão do número de consultas e do tempo de seguimento ambulatorial, em anos, foram $21,0 \pm 13,7$ (6,0 – 40,0) e $7,3 \pm 5,0$ (1,0 – 12,0), respectivamente.

No tocante aos antecedentes familiares, somente um paciente apresentou história familiar de raquitismo.

As deformidades osteoarticulares compatíveis com o diagnóstico de raquitismo/osteomalacia estiveram presentes em cinco pacientes (71,4%) e foram representadas por rosário raquítico, hipercifose, geno valgo bilateral em membros inferiores, geno varo bilateral em membros superiores, pectus carinatum, anquilose de quadril, protrusão frontal, fácies triangular. No que diz respeito às outras alterações clínicas, foram observadas fraturas em três pacientes (42,8%), acometimento dentário (cárie) em dois pacientes (26,6%) e alopecia em outros três pacientes (42,8%) da casuística.

Evidenciamos que, em relação à curva de crescimento estatura para idade, por ocasião da primeira consulta, dois pacientes encontravam-se abaixo do percentil 0,1 e outro entre os percentis 0,1 e 3, ao passo que na última consulta um paciente encontrava-se entre os percentis 0,1 e 3 e outro estava abaixo do percentil 0,1.

Os valores laboratoriais obtidos a partir do hemograma, da ureia, da creatinina e da albumina e os dados laboratoriais do metabolismo mineral por ocasião da primeira e da última consulta ambulatorial são apresentados nas tabelas 2 e 3, respectivamente. A fosfatase alcalina foi o parâmetro laboratorial que apresentou níveis séricos mais alterados em relação aos valores de referência.

Em relação aos exames de imagem como densitometria óssea, somente dois pacientes foram submetidos à realização do exame e nenhum destes apresentou baixa massa óssea para idade e sexo. Entre os pacientes que foram submetidos à ultrassonografia de vias urinárias foi observado que, por ocasião da primeira consulta, somente um realizou este exame, o qual não apresentou alterações, entretanto por ocasião da última consulta, cinco pacientes realizaram o mesmo exame, sendo detectada a presença de litíase renal em dois pacientes (28,6%) e de nefrocalcinose em um (14,3%).

Todos os pacientes foram submetidos à terapêutica medicamentosa de acordo com o diagnóstico etiológico do raquitismo/osteomalacia. Em face do tratamento atual, todos os pacientes estavam em uso de vitamina D e apenas um paciente estava usando fosfato (tabela 4).

DISCUSSÃO

Raquitismo é uma doença decorrente de um defeito na mineralização óssea, provocando anormalidades da cartilagem da placa de crescimento, principalmente, em ossos longos. Em adultos, é caracterizada por uma fragilidade generalizada do esqueleto devido à mineralização defeituosa conhecida como osteomalácia (12).

No mundo, raquitismo é a forma mais comum de doença osteometabólica em crianças (9), embora seja considerada uma doença pouco frequente, especialmente, nos países desenvolvidos (2). Raquitismo e osteomalácia constituem importantes problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento (1,3,20). Neste estudo, foram avaliados clínica e laboratorialmente o total de sete pacientes diagnosticados com raquitismo/osteomalácia em acompanhamento no ADOM do HU-UFS.

Raquitismo engloba um grupo heterogêneo de doenças com diferentes etiologias (2). As principais causas de raquitismo são deficiência de vitamina D e raquitismo hipofosfatêmico hereditário (21). Atualmente, acredita-se que o raquitismo hereditário é a causa mais prevalente de raquitismo em países desenvolvidos (15). Embora o Brasil seja reconhecido como um país em desenvolvimento, o nosso estudo mostrou maior prevalência de raquitismo hipofosfatêmico, divergindo de outros estudos (22). Somente foi evidenciado um caso (14,3%) de raquitismo nutricional por deficiência de vitamina D, apesar da elevada radiação solar que incide em nosso país durante a maior parte do ano, em consonância com Menezes Filho e cols. (1).

Segundo Jagtap (12) os principais problemas consequentes do raquitismo em crianças são o atraso no crescimento e a ocorrência de deformidades ósseas, situação em concordância com nosso trabalho. No presente estudo, apenas três pacientes possuíam medidas de estatura registrada no prontuário tanto na

primeira consulta quanto na última, o que dificultou a avaliação do crescimento dos pacientes ao longo do seguimento. Alguns pacientes apresentavam deformidades ósseas e sintomatologia que impossibilitaram a correta medição antropométrica. Os três pacientes avaliados em relação ao crescimento, segundo as curvas de crescimento da OMS (19), possuíam estatura abaixo daquela esperada para idade, sendo que dois desses apresentaram muito baixa estatura para idade por ocasião da primeira consulta, consoante Jagtap (12).

Neste estudo, evidenciamos a presença de deformidades osteoarticulares em cinco pacientes (71,4%), acometendo coluna vertebral, membros superiores e inferiores, em concordância com os trabalhos de Dimitri e cols. (9); Menezes Filho e cols. (1) e Sahay e cols. (6). Estes autores afirmam que o tipo de deformidade óssea e o membro afetado dependem da faixa etária, sendo que as deformidades dos antebraços e arqueamento posterior da tíbia distal são mais comuns em crianças que engatinham, enquanto que, o joelho varo é um achado característico em crianças que iniciaram a deambulação. O acometimento osteoarticular apresentou elevada frequência, a qual deve ser decorrente ao atraso do diagnóstico e a irregularidades da adesão ao tratamento em nosso meio.

Outras alterações clínicas que podem ocorrer no raquitismo, como a cárie, a alopecia e a fratura, também foram observadas neste estudo. Para alguns autores, o atraso na erupção dentária e a má qualidade do esmalte dos dentes aumentam o risco de cárie (4,6,7,8,18). Outros sugerem que a alopecia pode resultar da disfunção dos receptores de vitamina D nos queratinócitos, estando associada a pior prognóstico (2,5,6,9).

Os níveis séricos de cálcio, de fósforo e de fosfatase alcalina indicam a possibilidade de raquitismo, levando à investigação diagnóstica com os exames subsequentes (1). Em nossa casuística, evidenciamos que dentre os parâmetros laboratoriais avaliados, a fosfatase alcalina e o fósforo foram os que, marcadamente, encontravam-se alterados, contribuindo assim, para a suspeita diagnóstica por ser um excelente marcador de atividade da doença. Em relação ao fósforo, deve-se lembrar de que, suas concentrações estão, geralmente, baixas em ambos os tipos de raquitismos. Já o cálcio apresenta concentrações, em geral, normais no raquitismo hipofosfatêmico e diminuídas no raquitismo

hipocalcêmico (5,6), não constituindo um bom parâmetro para o diagnóstico e nem para o seguimento dos casos de raquitismo/osteomalacia em nosso trabalho.

O tratamento do raquitismo depende da etiologia (1). No caso do raquitismo hipofosfatêmico, o tratamento preconizado se baseia na reposição de fosfato e calcitriol, conforme Silva e cols. (23) e Sukkhajaiwaratkul e cols. (14). Já o tratamento de raquitismo hipocalcêmico compreende a administração de vitamina D (10), além da reposição de cálcio (5).

Menezes Filho e cols. (1) preconizam que o tratamento do raquitismo deve propiciar melhora dos distúrbios metabólicos, das deformidades ósseas e do ritmo de crescimento. Visitas regulares a um especialista em doenças osteometabólicas são necessárias para monitorizar o crescimento, a deformidade óssea, e as complicações associadas (18). Durante a terapia de manutenção, os pacientes podem ser avaliados em intervalos de três meses (6). No nosso trabalho, apesar da elevada média do número de consultas e do tempo de seguimento ambulatorial, em anos, 21,0 e 7,3 respectivamente, nem todos os pacientes foram submetidos à avaliação por exames de imagem, os quais são importantes para o manejo clínico destes pacientes. Isso mostra uma falha no acompanhamento e monitoramento nestes casos.

Complicações decorrentes do tratamento, como nefrocalcinose e litíase renal, estiveram presentes em três pacientes (42,9%), submetidos ao exame de ultrassonografia de vias urinárias, corroborando os relatos de Menezes Filho e cols. (7) e Baroncelli e cols. (17), os quais afirmam que as principais complicações do raquitismo se relacionam com o próprio tratamento, entre elas, a nefrocalcinose e o hiperparatireoidismo secundário e terciário. Alguns estudos sugerem que o exame de ultrassonografia de vias urinárias deve ser realizado a cada 6 a 12 meses (7,12).

As limitações apresentadas nesta casuística referem-se à falta de padronização do seguimento ambulatorial como medidas sistemáticas de peso e altura, consultas médicas periódicas, além de regularidade na realização de exames complementares como densitometria óssea, ultrassonografia de vias urinárias e dosagens séricas trimestrais de PTH e 25-hidroxivitamina-D. Desta forma, a realização do presente estudo permitiu o reconhecimento da problemática da assistência ao portador de

raquitismo/osteomalacia, contribuindo para implantação de protocolo para diagnóstico e seguimento ambulatorial desta patologia.

À luz dos nossos resultados concluímos que o atraso no diagnóstico da doença pode ocasionar sequelas osteoarticulares e afetar o crescimento de forma irreversível, acarretando sérios prejuízos na qualidade de vida destes pacientes. Dessa forma, torna-se importante o conhecimento das alterações clínicas e laboratoriais por parte do pediatra para a breve suspeita clínica e para o encaminhamento precoce dos pacientes a serviços especializados, além de um seguimento ambulatorial regular com o objetivo de prevenir e monitorizar as possíveis complicações decorrentes do tratamento da patologia.

Agradecimentos: Aos profissionais do setor de arquivo de prontuários do ambulatório do HU-UFS pela colaboração para a realização deste trabalho.

Conflito de interesses: não houve.

Patrocínio ou interesses financeiros particulares: não houve.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Menezes Filho HC, Setian N, Damiani D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatrics*. 2008;30(1):41-5.
- 2 - Santos R, Neves S, Gomes C, Neves F, Correia AJ. Raquitismo Vitamina D Dependente Tipo II. *Acta Med Port* 2009;22:861-6.
- 3 - Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Atawi MA, Alwan IA. Clinical Presentation and Etiology of Osteomalacia/Rickets in Adolescents. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(5):938-41.
- 4 - Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg PFC., Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics: The official journal of the american academy of pediatrics*. 2008;122:398–417.
- 5 - Sahay M, Sahay R. Rickets vitamin D deficiency and dependency. *Indian Journal Endocrinology Metabolism*. 2012;16(2):164–76.
- 6 - Sahay M, Sahay R. Renal Rickets-Practical Approach. *Indian Journal Endocrinology Metabolism*. 2013;17(Suppl1):S35–S44.
- 7 – Menezes Filho H., Castro LCG, Damiani D. Hypophosphatemic Rickets and Osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(4):802-13.
- 8 - Soliman A, Salama H, Alomar S, Shatla E, Ellithy K, Bedair E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian Journal Endocrinology Metabolism*. 2013;17(4):697–703.
- 9 - Dimitri P, Bishop N. Rickets. *Paediatrics and Child Health*. 2007;17(7):279-87.
- 10 - Pettifor JM., Prentice A. The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25:573–84.

- 11 - Viswanathan A, Quintos JB. Stosstherapy for Treatment of Vitamin D Deficiency Rickets. Turner White. 2006;39 – 42.
- 12 - Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Bandgar T, Menon P, Shah NS. Hypophosphatemic rickets. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16:177-82.
- 13 - Christodoulou S, Goula S, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and Bone Disease. BioMed Research International. 2013;1-6.
- 14 - Sukkhojaiwaratkul D, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Epidermal nevus syndrome with hypophosphatemic rickets in a young girl Journal of Paediatrics and Child Health. 2013;1-4.
- 15 - Nielsen, SSB. Rickets in Denmark. Dan Med J 2012;59(2):1-31.
- 16 - Mechica JB. Raquitismo e Osteomalacia. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43(6):457-66.
- 17 - Baroncelli GI, Toschi B, Bertelloni S. Hypophosphatemic rickets. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(6):460-7.
- 18 - Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. The Lancet. 2014;1-12.
- 19 - Organização Mundial da Saúde. Growth reference data 5-19 years, 2007 - WHO. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>> Acesso em: 29 mar. 2014.
- 20 - Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1725–9.
- 21 - Fujiwara M, Namba N, Ozono K, Arisaka O, Yokoya S. Treatment of Hypophosphatemic Rickets with Phosphate and Active Vitamin D in Japan: A Questionnaire-based Survey. Clin Pediatr Endocrinol 2013;22(1):9–14.
- 22 - Pettifor JM. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. Indian J Med Res. 2008;127:245-9.

23 - Silva DDR, Silva BCC, Caetano CV, Tibúrcio AMFP, Nunes MB, Chagas SAP, Polito ETL, Ferreira AR, Purisch S. Tumor-induced osteomalacia: a case report. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(3):378-82.

TABELAS

TABELA 1. Dados demográficos de pacientes com raquitismo/osteomalacia.

DADO DEMOGRÁFICO	PRIMEIRA CONSULTA	ÚLTIMA CONSULTA
	AMBULATORIAL	AMBULATORIAL
	X ± DP (variação)	X ± DP (variação)
Idade (anos)	17,6 ± 15,6 (7,0 – 52,0)	26,3 ± 16,5 (10,0 – 61,0)
Altura (m)	1,26 ± 0,3 (0,98 – 1,66)	1,38 ± 0,18 (1,24 – 1,66)
Peso (Kg)	34,9 ± 35,3 (12,0 – 97,3)	48,1 ± 28,7 (25,3 – 97,3)
IMC (Kg/m ²)	18,9 ± 10,9 (12,6 – 35,3)	21,9 ± 12,6 (12,6 – 35,7)

IMC: índice de massa corporal

TABELA 2. Dados bioquímicos de pacientes com raquitismo/osteomalacia.

	PRIMEIRA CONSULTA	ÚLTIMA CONSULTA
DADO BIOQUÍMICO	AMBULATORIAL	AMBULATÓRIAL
	X ± DP (variação)	X ± DP (variação)
Hemoglobina (g/dl)	11,9 ± 3,3 (4,9 – 15,10)	12,7 ± 1,9 (9,1 – 14,1)
Hematócrito (%)	40,3 ± 5,1 (34,7 – 45,0)	39,4 ± 6,3 (28,0 – 45,9)
Leucócitos (cels/mm ³)	8386 ± 1877 (6000 – 10800)	7150 ± 3073 (3830 – 12400)
Plaquetas (K/uL)	298900 ± 65090 (183000 – 373000)	267800 ± 49300 (203000 – 342000)
Ureia (mg/dL)	41,0 ± 37,7 (14,0 – 115,0)	25 ± 18,4 (8,0 – 54,0)
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,6 (0,3 – 2,1)	0,85 ± 0,4 (0,5 – 1,3)
Albumina (g/dL)	4,4 ± 0,2 (4,1 – 4,7)	4,4 ± 0,4 (3,5 – 5,0)

TABELA 3. Dados laboratoriais do metabolismo mineral de pacientes com raquitismo/osteomalacia.

	PRIMEIRA CONSULTA	ÚLTIMA CONSULTA
DADO LABORATORIAL	AMBULATORIAL	AMBULATORIAL
	X ± DP (variação)	X ± DP (variação)
Cálcio Total (mg/dL)	9,1 ± 1,0 (8,0 – 10,7)	8,7 ± 0,4 (8,3 – 9,2)
Cálcio Iônico (mg/dL)	3,0 ± 2,7 (1,4 – 4,6)	3,04 ± 1,7 (1,14 – 4,7)
Fósforo (mg/dL)	2,8 ± 0,9 (2,0 – 4,2)	2,9 ± 0,6 (2,1 – 3,7)
Fosfatase Alcalina (U/L)	763,3 ± 690 (36 – 1680)	619 ± 998 (29,0 – 2743)
PTH (pg/dL)	104 ± 135,2 (9,0 – 300)	46,7 ± 55,5 (11 – 166,5)
25OHD (ng/dL)	26,1 ± 7,9 (19,0 – 34,0)	39,5 ± 15,2 (20,3 – 64,0)
Calciúria (mg/24horas)	93,4 ± 47,3 (7,6 – 104,0)	100,4 ± 82,8 (25,9 – 200,0)
Fosfatúria (mg/24horas)	835,8 ± 743,8 (171 – 1619)	312 ± 290 (130 – 646)

PTH: paratormônio; 25OHD: 25-hidroxivitamina-D.

Tabela 4. Tratamento medicamentoso de pacientes com raquitismo/osteomalacia.

PACIENTE	ETIOLOGIA	TRATAMENTO AMBULATORIAL INICIAL	TRATAMENTO AMBULATORIAL ATUAL
Paciente 1	Hipofosfatêmico	Calcitriol Solução fosfatada	Vitamina D3 CaCO ₃
Paciente 2	Hipofosfatêmico	Calcitriol	Vitamina D3 CaCO ₃
Paciente 3	Dependente de vit. D tipo 2	Solução fosfatada	Calcitriol CaCO ₃
Paciente 4	Hipofosfatêmico	Calcitriol	Vitamina D3 CaCO ₃
Paciente 5	Nutricional por deficiência de vit. D	Cálcio quelado	Vitamina D3 Cálcio quelado
Paciente 6	Hipofosfatêmico	Vitamina D3 CaCO ₃	Calcitriol CaCO ₃
Paciente 7	Osteomalacia induzida por tumor	Calcitriol Fosfato	Calcitriol Fosfato

CaCO₃: carbonato de cálcio; vit. D: vitamina D.