

GUIA PRÁTICO DE DOENÇAS

BOSTE META BOLI CAS

EM PEDIATRIA

Organizador

Guido de Paula Colares Neto

Organizadores Associados

Leonardo Gonçalves Bedram

Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Melissa Mariti Fraga

Vanessa Radonsky



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO

© Copyright 2026. Centro Universitário São Camilo.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS.

Guia prático de doenças osteometabólicas em pediatria.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Reitor e diretor administrativo

Anísio Baldessin

Diretora acadêmica

Celina Camargo Bartalotti

PRODUÇÃO EDITORIAL

Coordenadora editorial

Bruna San Gregório

Analista editorial

Cintia Machado dos Santos

Assistente editorial

Bruna Diseró

Organizador

Guido de Paula Colares Neto

Organizadores associados

Leonardo Gonçalves Bedram

Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Melissa Mariti Fraga

Vanessa Radonsky

Colaboradores

Alexsandra Malaquias

Aline de Piano Ganen

Ana Alzira Fenaltes Streher

Ana Carla Lins Neves

Anderson de Oliveira Zeni

Carina Marques Barroso

Crésio de Aragão Dantas Alves

Délia Oliveira de Queiroz Braz

Ellen de Oliveira Goiano

Emilia Maria Dantas Soeiro

Gabriela Furquim Werneck Campos

Hamilton Cabral de Menezes Filho

Julienne Ângela Ramires de Carvalho

Laura Fenaltes Streher

Lena Stilianidi Garcia

Maria Carolina Santos

Maria Helena Vaisbich

Marise Lazaretti-Castro

Marta Liliâne de Almeida Maia

Micheline Abreu Rayol de Souza

Milena Santos Aguiar

Sergio Setsuo Maeda

Soraya Lopes Sader

Thatyana Granato de Andrade

Capa

Leonardo Falangola Martins

G971

Guia prático de doenças osteometabólicas em pediatria / Guido de Paula Colares Neto (Org.). -- São Paulo: Setor de Publicações - Centro Universitário São Camilo, 2026.

303 p.

Vários Autores

ISBN 978-65-84146-25-9

1. Pediatria 2. Doenças osteometabólicas 3. Osteoporose 4. Raquitismo 5. Paratireoide 6. Displasias esqueléticas I. Colares Neto, Guido de Paula II. Título

CDD: 618.92

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Lucia Pitta.

CRB 8/9316



PREFÁCIO

Escrever o prefácio de uma obra é uma tarefa desafiadora. Agradeço a confiança dos autores em me terem dado essa missão. Mas esta obra tem um caráter especial!

Falar em metabolismo osteomineral é sempre uma tarefa árdua, e, cada vez mais, novos atores entram em cena, desenhando quadros fisiopatológicos bastante complexos e de difícil compreensão. Compreender fisiologia e fisiopatologia é sempre a chave mais importante para que se consiga não somente entender o processo em questão, mas também aventar hipóteses e propor tratamentos que podem ser extremamente eficientes.

A maneira como se aborda fisiologia e fisiopatologia neste livro é surpreendente! Torna a compreensão muito mais tranquila e permite, mesmo a quem não tem muita vivência no assunto, aventurar-se a fazer alguns diagnósticos e a propor exames coerentes que levem a um resultado positivo. O Dr. Guido tem uma capacidade muito especial de ensinar: quando está rodeado por seus alunos, dá explicações claras e com uma simplicidade tal que todos achamos que, ao fim, já dominamos o assunto. Na verdade, não é tão simples, mas profissionais do gabarito do Dr. Guido e de tantos outros renomados autores, que fazem desta obra uma realidade, tornam o assunto absolutamente palatável.

O livro é dividido em cinco unidades, abrangendo, primeiramente, os “Aspectos práticos da fisiologia óssea e mineral em pediatria”, em que se aborda a construção da massa óssea, homeostase de cálcio, fósforo e magnésio, bem como o papel da vitamina D e dietas. Na Unidade 2, chamada “Investigação dos distúrbios osteominerais pediátricos”, temos os aspectos muito particulares da semiologia, especialmente na faixa etária pediátrica, investigação laboratorial e radiológica e situações em que uma biópsia óssea se faz necessária. Na Unidade 3, nomeada “Distúrbios do metabolismo mineral ósseo”, entramos nos distúrbios da paratireoide, raquitismos e osteomalácia fosfopênicos, raquitismos hipercalcêmicos, as consequências das doenças renais crônicas e da prematuridade. Na Unidade 4, intitulada “Fragilidade óssea em pediatria”, entramos nas osteoporoses primária e secundária, nas doenças esclerosantes e nas abordagens farmacológicas da fragilidade óssea em pediatria.

Finalmente, chegamos à Unidade 5, “Displasias esqueléticas e cuidado integral nas doenças osteometabólicas pediátricas”, em que são abordadas várias displasias esqueléticas, como fibrose poliostótica, acondroplasia e as alterações ortopédicas nas doenças osteometabólicas em pediatria. Discorre-se sobre como suspeitar e abordar uma displasia esquelética, um tema tão caro aos pediatras, aos endocrinologistas pediátricos e a todos que lidam com crianças e adolescentes com displasia óssea. O capítulo sobre os “Direitos dos pacientes com doenças osteometabólicas raras” encerra a Unidade 5.

Importante enfatizar a maneira sempre muito didática que todos os autores utilizaram para expor os mais diferentes temas, o que torna a leitura muito agradável, apesar das dificuldades inerentes aos temas abordados.

Hoje, vivemos uma fase da Medicina em que temos recursos diagnósticos e terapêuticos nunca antes disponíveis. Os grandes avanços da biologia molecular permitem

diagnósticos muito precisos e que seriam dificilmente obtidos apenas com os métodos tradicionais em um passado não muito distante.

Começamos a ter recursos terapêuticos sequer sonhados há algumas décadas, como a possibilidade de tratar acondroplasia, atacando a raiz do problema, que decorre de mutação ativadora do gene do receptor do fator de crescimento fibroblástico tipo 3 (*FGFR3*). Isso muda a história natural de uma doença extremamente antiga, mas que pela primeira vez tem um tratamento voltado à sua fisiopatologia.

Os progressos vêm surgindo, mas devemos lembrar que o clínico deve estar preparado para recebê-los, e isso se consegue com um grande e profundo conhecimento da fisiopatologia de todos esses distúrbios que redundam, entre outras coisas, em um crescimento abaixo do normal, em uma sociedade que privilegia a estatura!

Parabenizo a todos os autores desta obra e, muito particularmente, ao Dr. Guido Colares, que acumula experiência a cada dia tratando e acompanhando crianças com os mais variados distúrbios do metabolismo osteomineral. Saibam todos que é uma honra para mim poder escrever este prefácio.

Faço votos de que todos que tenham a oportunidade de “saborear” o conteúdo desta obra usufruam dos ensinamentos aqui contidos e que possam auxiliar, em suas práticas diárias e cada vez com mais competência, tantas crianças e adolescentes que sofrem de distúrbios do metabolismo osteomineral.

Durval Damiani

Endocrinologista pediátrico sênior do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

APRESENTAÇÃO

O metabolismo ósseo e mineral pediátrico sempre esteve presente em minha trajetória acadêmica e profissional, desde a formação em Endocrinologia Pediátrica até o doutorado. Ao longo desse caminho, tornou-se cada vez mais evidente que compreender o metabolismo ósseo na infância exige uma visão ampla, integrada e multidisciplinar.

A participação em atividades científicas e assistenciais reforçou a percepção de que o cuidado das doenças osteometabólicas pediátricas não pertence a uma única especialidade. Endocrinologia, Nefrologia, Ortopedia, Genética, Reumatologia, Fisiatria, Fisioterapia, Nutrição e tantas outras áreas compartilham esse campo de conhecimento, cada uma contribuindo com olhares, ferramentas e experiências próprias. É nessa interseção que o cuidado se torna mais completo e eficaz.

Ao longo dos anos, observei a existência de excelentes livros e tratados sobre metabolismo ósseo voltados principalmente para a população adulta e idosa. No entanto, no cenário pediátrico, o tema frequentemente aparece de forma fragmentada, restrito a capítulos e unidades específicas dentro de livros de Endocrinologia Pediátrica. Essa lacuna foi o principal estímulo para a construção desta obra: um livro dedicado ao metabolismo ósseo e mineral na infância e adolescência, abordado de forma transversal, acessível e multidisciplinar.

Este livro foi pensado como um ponto de partida. Não pretende esgotar um campo que é vasto, dinâmico e em constante evolução, mas oferecer uma base sólida para acadêmicos, residentes e especialistas interessados no metabolismo ósseo pediátrico. Buscamos contemplar os principais temas, organizados em unidades que dialogam entre si, respeitando as particularidades do esqueleto em crescimento e a complexidade das doenças que o acometem. Ao fim de cada capítulo, incluímos testes de conhecimento, com o objetivo de estimular a reflexão, a fixação dos conceitos e a autoavaliação do aprendizado.

Nada disso seria possível sem a generosidade, o entusiasmo e o comprometimento de todos os organizadores associados e colaboradores que aceitaram compartilhar seu conhecimento e sua experiência. Sou profundamente grato a cada um deles. Este livro é, acima de tudo, uma construção coletiva, que reflete a riqueza do trabalho em equipe e o desejo comum de aprimorar o cuidado às crianças e adolescentes com distúrbios osteometabólicos.

Espero que esta obra seja útil, inspiradora e que desperte ainda mais interesse pelo estudo do metabolismo ósseo pediátrico. Que ela sirva como apoio na formação, como subsídio para a prática clínica e como estímulo para novas perguntas. Recebam este livro com o mesmo entusiasmo e alegria com que ele foi concebido.

Com gratidão e satisfação,

Guido de Paula Colares Neto — Organizador

SOBRE OS AUTORES

ORGANIZADOR

Guido de Paula Colares Neto

Endocrinologista pediátrico e Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico assistente do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas e do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor de Pediatria e do Mestrado Profissional em Nutrição do Centro Universitário São Camilo.

ORGANIZADORES ASSOCIADOS

Leonardo Gonçalves Bedram

Pediatra pela Universidade Federal de Santa Maria e nefrologista pediátrico, Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médico da equipe de Nefrologia Pediátrica do Hospital Infantil Sabará e das maternidades Promater, Santa Joana e Santa Maria. Médico pediatra colaborador do Ambulatório de Distúrbios Minerais e Ósseos da Doença Renal Crônica do Hospital do Rim. Médico assistente do Ambulatório de Doença Renal Crônica Pediátrica e Diálise Peritoneal da Unifesp. Pesquisador colaborador do Laboratório de Osteometabolismo da Disciplina de Nefrologia da Unifesp.

Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Pediatra com certificado de área de atuação em Endocrinologia Pediátrica. Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade de Brasília. Coordenador do Ambulatório de Metabolismo Ósseo Infantil do Hospital Universitário de Brasília.

Melissa Mariti Fraga

Assistente doutora do Serviço de Reumatologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Corresponsável pelo Ambulatório de Osteoporose Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica da EPM-Unifesp. Responsável pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo.

Vanessa Radonsky

Endocrinologista pediátrica pelo Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-FMUSP). Mestre e doutoranda em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

COLABORADORES

Alexsandra Malaquias

Graduada em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Residência em Pediatria e em Endocrinologia Pediátrica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Mestre em Pediatria e Doutora, com pós-doutorado em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo. Atua na linha de pesquisa voltada ao estudo dos distúrbios de crescimento nas síndromes genéticas. Médica assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.

Aline de Piano Ganen

Com pós-doutorado pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), é coordenadora do curso de Mestrado Profissional em Nutrição: do Nascimento à Adolescência do Centro Universitário São Camilo. Docente do mestrado profissional em Nutrição e da graduação em Nutrição do Centro Universitário São Camilo. Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo. Mestre e Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo.

Ana Alzira Fenalte Streher

Médica endocrinologista pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), com atuação nas áreas de doenças osteometabólicas, endocrinologia pediátrica e diagnóstico de doenças raras. Coordena o ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da instituição e participa ativamente das investigações de síndromes esqueléticas e doenças osteometabólicas no serviço de referência do hospital.

Ana Carla Lins Neves

Médica assistente e preceptora do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Anderson de Oliveira Zeni

Residente de Pediatria do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Rio Grande do Sul.

Carina Marques Barroso

Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria, com Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Atualmente é chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin. Responsável pelo programa de Osteogênese Imperfeita do Estado do Ceará. Preceptora da Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal do Ceará.

Crésio de Aragão Dantas Alves

Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Residência em Pediatria no Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina da UFBA (FAMED/UFBA). *Fellowship* em Endocrinologia Pediátrica pela *University of Miami School of Medicine*, Estados Unidos, onde atuou como Professor Assistente de Pediatria. Doutor em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, instituição na qual é Professor Associado de Pediatria. Foi membro titular do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Maternidade Climério de Oliveira da FMB/UFBA (2006-2011). Vice-coordenador e membro permanente do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA. Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da UFBA e coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Geral Roberto Santos (2005-2020). Presidente do Departamento de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade Baiana de Pediatria (SOBAPE) (2006-2016). Membro do Departamento de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria (2010-2016) e presidente deste departamento nos períodos de 2016-2019, 2019-2022 e 2022-2025. Editor associado do *Jornal de Pediatria* e do *Frontiers in Endocrinology*. Revisor de aproximadamente 60 periódicos científicos e consultor *ad hoc* da Anvisa e da FAPEMIG. Na área de educação médica, organizou e estruturou o Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUPES/UFBA e a Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica.

Délia Oliveira de Queiroz Braz

Médica graduada pela Universidade Católica de Brasília. Residência médica em Pediatria pelo Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo (2016), e em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade de Brasília (UnB). Título de Especialista em Pediatria e Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica. Doutorado em andamento pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (FS-UnB).

Ellen de Oliveira Goiano

Médica ortopedista e traumatologista, com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT/AMB). Ortopedista e traumatologista pediátrica pela Sociedade Brasileira de Ortopedia Pediátrica (SBOP) e pela *Sociedad Latinoamericana de Ortopedia y Traumatología Infantil* (SLAOTI). Mestre pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Colaboradora do Grupo de Ortopedia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo e professora da graduação do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

Emilia Maria Dantas Soeiro

Doutora em Nefrologia (Ciências Médicas) pela Universidade de São Paulo e Mestre em Pediatria (Ciências Médicas) pela Universidade de São Paulo. Residência médica em Pediatria e Título de Especialista em Nefrologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco. Atualmente é médica nefrologista pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e professora adjunta de Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco. É membro do Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade de Pediatria de Pernambuco.

Gabriela Furquim Werneck Campos

Endocrinologista pediátrica formada pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). *Fellowship* em Endocrinologia Pediátrica pelo *Hospital Sant Joan de Déu*, em Barcelona, Espanha. Coordenadora da Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig).

Hamilton Cabral de Menezes Filho

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência médica pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP e mestrado pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Médico assistente do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Julienne Ângela Ramires de Carvalho

Especialista em Endocrinologia e Metabologia, com área de atuação em Endocrinologia Pediátrica. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Endocrinologista do Hospital Infantil Pequeno Príncipe. Professora associada do Departamento de Pediatria da UFPR.

Laura Fenalte Streher

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, Rio Grande do Sul.

Lena Stilianidi Garcia

Médica endocrinologista pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), com título de especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Associação Médica Brasileira (AMB). Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia e Metabologia da Criança e do Adolescente pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e pela SBP. Mestre em Neurociências e Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Endocrinologista pediátrica da Secretaria de Saúde do Estado do Pará, lotada na Unidade de Referência Materno-Infantil e do Adolescente, onde é responsável pela triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita. Médica endocrinologista pediátrica da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), atuando no Complexo Hospitalar João de Barros Barreto — Hospital Bettina Ferro de Souza, na unidade de assistência à criança e ao adolescente, especificamente no Centro de Doenças Raras, com ênfase no atendimento de displasias ósseas. Responsável pelo acompanhamento de pacientes com acondroplasia, raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, anomalias do desenvolvimento e da diferenciação sexual, além de suporte endocrinológico em condições neurodegenerativas.

Maria Carolina Santos

Mestre e Doutora pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Coordenadora do Serviço de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo e

membro da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Paulista de Reumatologia. Reumatologista pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Professora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e do Centro Universitário São Camilo (CUSC).

Maria Helena Vaisbich

Mestre e Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Marise Lazaretti-Castro

Livre-docente e professora adjunta de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Chefe do Setor de Doenças Osteometabólicas da EPM-Unifesp. Diretora Científica da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Marta Liliane de Almeida Maia

Nefrologista pediátrica, Mestre e Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Coordenadora do Ambulatório de Tubulopatias do Setor de Nefrologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina.

Micheline Abreu Rayol de Souza

Médica do Serviço de Endocrinologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Milena Santos Aguiar

Especialista em Pediatria, com formação pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Residência médica em Pediatria e Neonatologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Especialista em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade de São Paulo (USP). Médica assistente do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo.

Sergio Setsuo Maeda

Médico assistente da disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia — Regional São Paulo (SBEM-SP) e da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO).

Soraya Lopes Sader

Endocrinologista pediátrica e Doutora em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade de São Paulo (USP). Atua em linha de pesquisa voltada à baixa estatura, ao eixo GH-IGF-I e às doenças osteometabólicas.

Thatyana Granato de Andrade

Fisioterapeuta, especialista em Fisioterapia em Neurologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein. Fisioterapeuta da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD), São Paulo, Brasil.

SUMÁRIO

UNIDADE 1 - ASPECTOS PRÁTICOS DA FISIOLÓGIA ÓSSEA E MINERAL EM PEDIATRIA

1. Construção da massa óssea na infância e adolescência	15
2. Homeostase do cálcio	25
3. Homeostase do fósforo	35
4. Homeostase do magnésio	45
5. Vitamina D	53
6. Dietas e metabolismo ósseo e mineral	62

UNIDADE 2 - INVESTIGAÇÃO DOS DISTÚRBIOS OSTEOMINERAIS PEDIÁTRICOS

7. Semiologia em osteometabolismo	72
8. Investigação laboratorial em osteometabolismo	80
9. Investigação radiológica em osteometabolismo	94
10. Densitometria óssea em pediatria	101
11. Biópsia óssea em pediatria	109

UNIDADE 3 - DISTÚRBIOS DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO

12. Hipoparatiroidismo	119
13. Hiperparatiroidismo	125
14. Raquitismos e osteomalácias hipofosfatêmicos	139
15. Raquitismos e osteomalácias hipocalcêmicos	152
16. Doença mineral e óssea da doença renal crônica na pediatria	165
17. Doença metabólica óssea da prematuridade	179

UNIDADE 4 - FRAGILIDADE ÓSSEA EM PEDIATRIA

18. Osteoporose primária_____	195
19. Osteoporose secundária na infância e adolescência_____	205
20. Osteoporose secundária pelo uso de glicocorticoides_____	212
21. Displasias esqueléticas esclerosantes_____	223
22. Abordagem não farmacológica na fragilidade óssea em pediatria_____	240

UNIDADE 5 - DISPLASIAS ESQUELÉTICAS E CUIDADO INTEGRAL NAS DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS PEDIÁTRICAS

23. Displasias esqueléticas: como suspeitar e abordar?_____	248
24. Acondroplasia_____	261
25. Displasia fibrosa_____	268
26. Principais alterações ortopédicas nas doenças osteometabólicas pediátricas_____	279
27. Direitos dos pacientes com doenças osteometabólicas raras_____	290

UNIDADE 1

ASPECTOS PRÁTICOS DA FISILOGIA
ÓSSEA E MINERAL EM PEDIATRIA

CAPÍTULO 1

Construção da massa óssea na infância e adolescência

Guido de Paula Colares Neto

1. Introdução

A construção da massa óssea na infância e adolescência é um processo contínuo de formação e remodelação que define a resistência e a saúde esquelética na vida adulta (figura 1). Esse equilíbrio resulta da interação entre fatores genéticos, hormonais e ambientais, que atuam de forma integrada para regular a modelação e a mineralização óssea. Assim, compreender esses mecanismos é essencial para prevenir distúrbios da mineralização e assegurar um pico de massa óssea adequado.

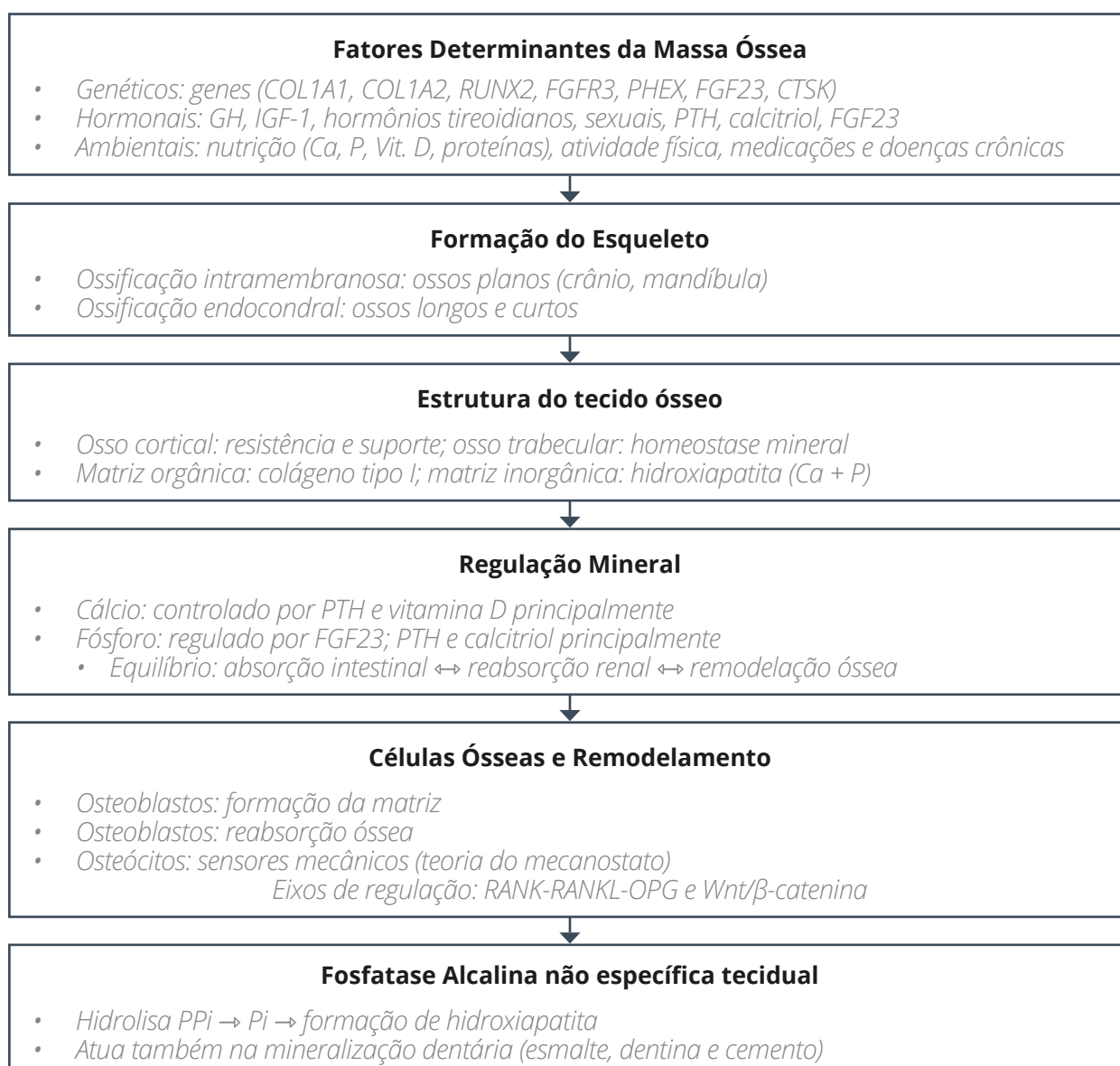


Figura 1. Fluxograma da construção da massa óssea na infância e adolescência. Fonte: elaborado pelo autor.

2. Aquisição da massa óssea e seus determinantes

Cerca de 80% da massa óssea é adquirida durante a infância e a adolescência, em um processo contínuo que envolve deposição mineral e desenvolvimento estrutural do esqueleto, influenciado por fatores ambientais, genéticos e hormonais. Após os 25 anos, essa massa tende a se estabilizar e, posteriormente, declina de forma gradual, sendo essa redução mais evidente em mulheres após a menopausa e em homens a partir dos 60 anos.

Entre os fatores ambientais destacam-se a nutrição adequada, com ingestão suficiente de proteínas, cálcio, fósforo e vitamina D, e a prática regular de atividade física, que estimula a modelação óssea. Em contrapartida, doenças crônicas e seus tratamentos, como o uso prolongado de glicocorticoides, podem comprometer o desenvolvimento ósseo, levando a fraturas por fragilidade ainda na infância ou, mais tarde, a um pico de massa óssea reduzida, o que aumenta o risco de fraturas na vida adulta.

Do ponto de vista genético, observam-se diferenças entre os sexos, com os homens apresentando maior densidade mineral óssea do que as mulheres. Além disso, indivíduos de ascendência africana tendem a ter maior massa óssea em comparação com populações caucasianas e asiáticas. Variantes genéticas associadas à massa óssea, que correspondem a aproximadamente 1% a 4% do genoma, também influenciam significativamente a densidade óssea, sendo responsáveis por aproximadamente 60% do pico de massa óssea. Entre os genes envolvidos nesse processo estão *COL1A1* (*Collagen Type I Alpha 1 Chain*), *COL1A2* (*Collagen Type I Alpha 2 Chain*), *GNAS1* (*GNAS Complex Locus*), *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*), *PHEX* (*Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked*), *FGF23* (*Fibroblast Growth Factor 23*), *RUNX2* (*Runt-Related Transcription Factor 2*) e *CTSK* (*Cathepsin K*).

Por fim, na regulação hormonal da massa óssea, atuam de forma integrada o hormônio do crescimento, a somatomedina C (IGF-1), os hormônios tireoidianos, os hormônios sexuais (incluindo estradiol e testosterona), o paratormônio (PTH), o calcitriol [1,25(OH)₂D] e o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), que exercem funções específicas e complementares quando presentes em níveis fisiológicos, assegurando o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea.

3. Formação da estrutura óssea

A formação do esqueleto humano envolve dois processos complementares: a ossificação intramembranosa e a ossificação endocondral. Na ossificação intramembranosa, células mesenquimais originadas da crista neural craniana, das vértebras e da placa mesodérmica lateral diferenciam-se diretamente em osteoblastos, iniciando a produção da matriz óssea. Esse processo contribui principalmente para a formação dos ossos planos e irregulares, como os do crânio, incluindo os ossos frontal, parietal e partes dos ossos occipital, temporal e maxilar.

Em contraste, a ossificação endocondral é o mecanismo responsável pela formação dos ossos curtos e longos. Nesse processo, as células mesenquimais diferenciam-se em condroblastos, originando um modelo cartilaginoso que servirá de base para o tecido ósseo. Esse modelo apresenta zonas distintas: uma zona de repouso, na qual os condrócitos são recrutados; uma zona de proliferação, caracterizada por intensa multiplicação celular; e uma zona hipertrófica, na qual os condrócitos aumentam de

tamanho e são invadidos por capilares. Posteriormente, as células osteoprogenitoras substituem os condrócitos, que sofrem apoptose, dando origem a osteoblastos responsáveis pela síntese da matriz óssea.

Além disso, a ossificação endocondral é rigorosamente regulada por genes que controlam o funcionamento da placa de crescimento e suas vias de sinalização. Fatores de transcrição, como *SOX9* (*SRY-box transcription factor 9*), *COL2A1* (*Collagen Type II Alpha 1 Chain*), *RUNX2*, *FGFR3*, *IHH* (*Indian Hedgehog signaling molecule*) e *COL10A1* (*Collagen Type X Alpha 1 Chain*), coordenam as etapas de diferenciação celular e mineralização, assegurando o crescimento ósseo adequado.

Por fim, um osso longo, formado por ossificação endocondral, apresenta organização anatômica definida em regiões principais: a epífise, que corresponde às extremidades articulares localizadas nas porções proximal e distal; a placa de crescimento, área cartilaginosa responsável pelo crescimento longitudinal; a metáfise, situada entre a epífise e a diáfise; e a diáfise, que constitui o eixo central do osso longo e garante sua resistência estrutural.

4. Componentes do tecido ósseo e a homeostase mineral

Existem dois tipos de tecido ósseo: o osso cortical, que compõe a maior parte dos ossos longos e fornece suporte estrutural e resistência devido à sua organização lamelar; e o osso trabecular, de aparência esponjosa, localizado mais internamente e com papel importante na atividade metabólica e na homeostase mineral. No osso cortical, as lamelas concentram-se em torno de canais centrais, formando unidades cilíndricas chamadas osteons ou sistemas de Havers, responsáveis pela organização compacta, pela condução vascular e pela renovação do tecido ósseo.

Além dessa organização estrutural (figura 2), o tecido ósseo é formado por duas porções principais: uma porção orgânica, composta predominantemente (95%) por colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas; e uma porção inorgânica, constituída principalmente por fosfato e cálcio, além de menores quantidades de bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. A porção inorgânica é composta por cristais de hidroxiapatita, formados pela combinação entre cálcio e fosfato, que conferem rigidez à matriz óssea.

Mais de 99% do cálcio corporal encontra-se armazenado nesses cristais, e sua regulação depende, principalmente, do PTH. Esse hormônio promove a reabsorção de cálcio nos túbulos renais distais e estimula a produção de calcitriol, aumentando a absorção intestinal de cálcio e induzindo a reabsorção óssea para manter níveis séricos adequados.

Além do PTH, a vitamina D exerce papel complementar na homeostase do cálcio. Embora possa ser obtida pela dieta, sob as formas de vitamina D₃ (colecalfiferol) em peixes gordurosos e vitamina D₂ (ergocalciferol) em cogumelos, sua principal fonte é a síntese cutânea, na qual a radiação ultravioleta B converte o 7-desidrocolesterol em colecalfiferol. No fígado, ambas as formas são transformadas em calcidiol (25OHD) pela enzima 25-hidroxilase, codificada pelo gene *CYP2R1* (*cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1*). O calcidiol, principal forma circulante e marcador do estado de vitamina D, é transportado pela proteína ligadora de vitamina D (DBP) e pela albumina até os rins, onde a enzima 1- α -hidroxilase, codificada pelo gene *CYP27B1*, (*cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1*), o converte em calcitriol.

O calcitriol liga-se ao receptor de vitamina D (VDR), que forma um complexo com o receptor X de retinoides alfa (RXR- α) no núcleo celular, interagindo com os elementos

de resposta à vitamina D (VDREs) no DNA. Essa interação aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, além de regular a reabsorção óssea e renal. Paralelamente, a enzima 24-hidroxiase, codificada pelo gene *CYP24A1* (*cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1*), inativa os metabólitos da vitamina D, contribuindo para o equilíbrio hormonal.

De modo semelhante, o fósforo desempenha papel essencial na estrutura e na função óssea. Mais de 85% desse mineral estão incorporados à hidroxiapatita. Enquanto o calcitriol aumenta sua absorção intestinal, o PTH e o FGF23 atuam de forma antagônica, reduzindo os níveis séricos. O PTH estimula a excreção urinária de fosfato, e o FGF23, produzido principalmente por osteoblastos e osteócitos, também promove fosfatúria ao se ligar ao receptor FGFR1 na presença do correceptor Klotho, reduzindo a expressão dos transportadores de fosfato NaP2a e NaP2c nos túbulos proximais. Além disso, inibe a 1- α -hidroxilase e estimula a 24-hidroxiase, reduzindo, assim, os níveis de calcitriol.

Por fim, a expressão de FGF23 é regulada negativamente pelo gene *PHEX*, o que evita sua superprodução. O fósforo é indispensável na placa de crescimento, pois induz a apoptose de condrócitos e condroblastos, permitindo a mineralização, a invasão vascular e a formação subsequente do osso.

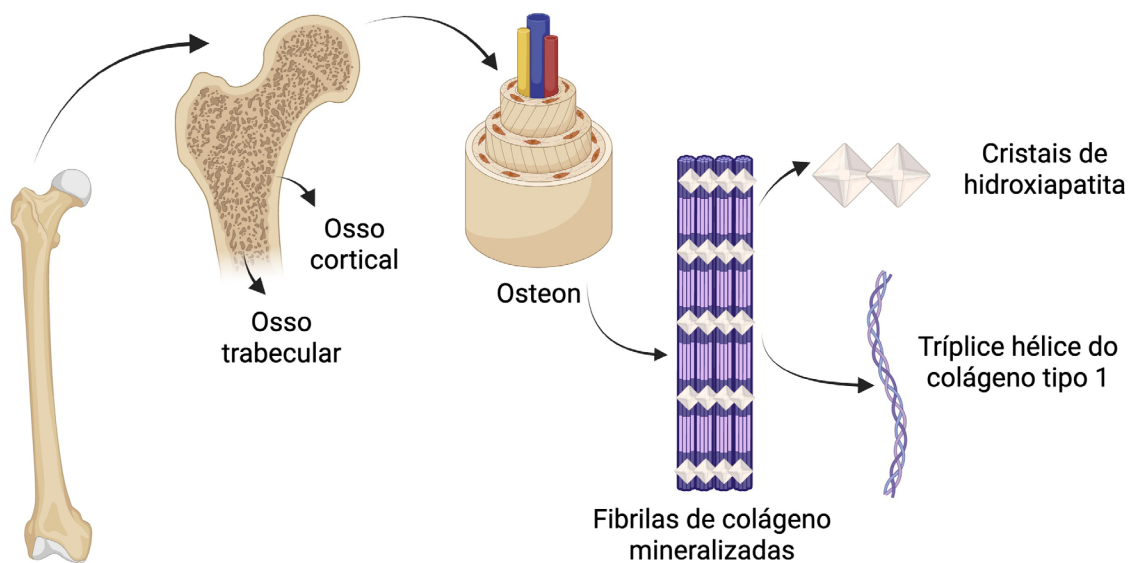


Figura 2. Estrutura e composição do tecido ósseo. Representação esquemática de um osso longo, evidenciando o osso cortical e o osso trabecular, o osteon como unidade estrutural do tecido compacto e o arranjo das fibrilas mineralizadas, constituídas por cristais de hidroxiapatita associados ao colágeno tipo I. Created in BioRender. Colares, G. (2025) <https://BioRender.com/lpntwbw>.

5. As células ósseas e suas interações

No tecido ósseo existem três tipos principais de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, que atuam de forma coordenada na modelação e remodelação óssea. Os osteoblastos, de origem mesenquimal, são responsáveis pela formação óssea, promovendo a síntese da matriz orgânica e a deposição de hidroxiapatita. Em contrapartida, os osteoclastos, derivados da linhagem hematopoiética, participam da reabsorção óssea, degradando a matriz orgânica e os componentes minerais por meio de enzimas, como a catepsina K, principal protease envolvida, e as metaloproteinases de matriz. Já os osteócitos,

que são osteoblastos terminalmente diferenciados e incorporados à matriz mineralizada, funcionam como sensores mecânicos e reguladores do remodelamento ósseo.

De acordo com a teoria do mecanostato de Harold Frost, os osteócitos percebem estímulos mecânicos e modulam o turnover ósseo, ativando ou inibindo osteoblastos e osteoclastos conforme as condições de carga. Essa regulação ocorre por meio da secreção de diversas moléculas sinalizadoras, que ajustam a resposta celular à demanda funcional do tecido ósseo.

Durante o crescimento infantil, predomina o processo de modelação óssea, caracterizado por modificações na forma e no tamanho dos ossos devido à ação independente de osteoblastos e osteoclastos. Com o término do crescimento, o principal processo passa a ser a remodelação óssea, que ocorre continuamente ao longo da vida e envolve ciclos sequenciais de reabsorção e formação no mesmo local, preservando a microarquitetura óssea. Em média, a fase de reabsorção dura cerca de três semanas, enquanto a fase de formação pode estender-se por até três meses.

Entre as vias de comunicação que coordenam a atividade dessas células, destaca-se o eixo RANK-RANKL-Osteoprotegerina. O RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), produzido por osteoblastos e osteócitos, liga-se ao receptor RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B*) nos precursores de osteoclastos, promovendo sua diferenciação e ativação. Em contrapartida, a osteoprotegerina (OPG), secretada por osteoblastos e osteócitos, atua como um receptor “isca”, ligando-se ao RANKL e impedindo sua interação com o receptor, o que reduz a osteoclastogênese e inibe a reabsorção óssea (figura 3).

Outra via relevante na regulação da massa óssea é a sinalização canônica Wnt/ β -catenina, que controla a diferenciação de osteoblastos e a formação óssea. Nessa via, os ligantes Wnt (*Wingless-related integration site*) se ligam aos receptores Frizzled e aos correceptores LRP5/LRP6 (*low-density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6*), promovendo a estabilização e a translocação nuclear da β -catenina, responsável por ativar a transcrição de genes envolvidos na osteogênese. Na ausência de sinalização Wnt, a β -catenina é degradada, suprimindo a diferenciação osteoblástica.

Além disso, proteínas como a esclerostina, secretada pelos osteócitos, e a Dkk-1 (*Dickkopf-related protein 1*) inibem essa via ao se ligar aos correceptores LRP5/6, bloqueando a interação com o receptor e, conseqüentemente, reduzindo a formação óssea. A via Wnt, portanto, estimula a osteoblastogênese e a produção de OPG, enquanto limita a osteoclastogênese, contribuindo para o equilíbrio do remodelamento ósseo (figura 4).

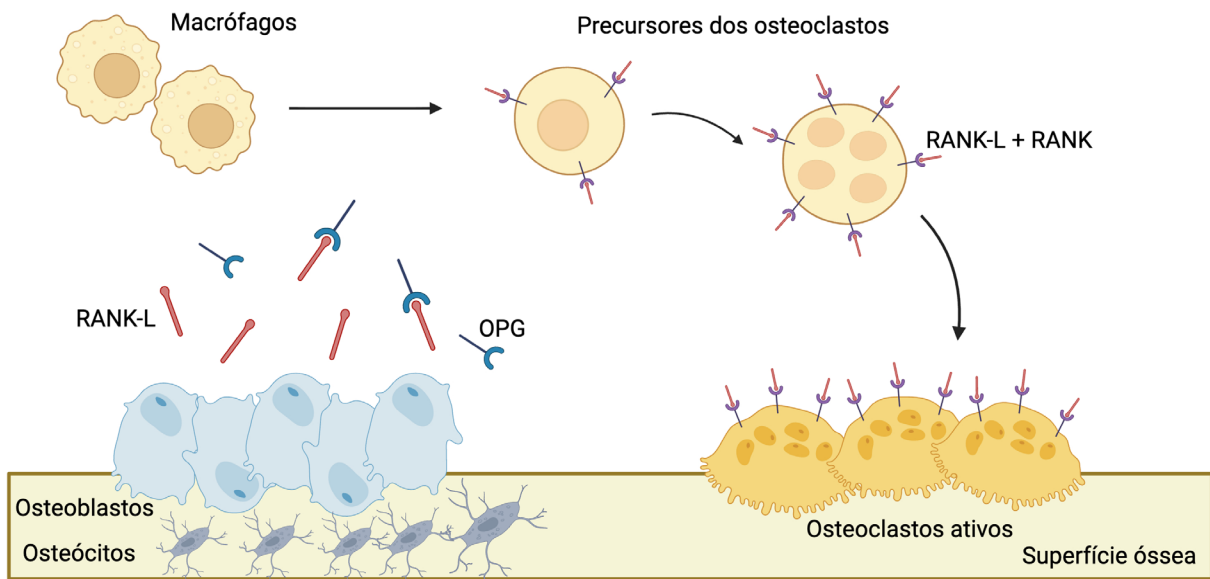


Figura 3. Eixo RANK-RANKL-Osteoprotegerina. O RANKL, produzido por osteoblastos e osteócitos, liga-se ao receptor RANK nos precursores de osteoclastos, promovendo sua diferenciação e ativação. A osteoprotegerina (OPG), também secretada por osteoblastos e osteócitos, liga-se ao RANKL impedindo sua interação com o receptor, o que bloqueia a formação de osteoclastos e inibe a reabsorção óssea. Created in BioRender. Colares, G. (2026) <https://BioRender.com/rt8po4l>.

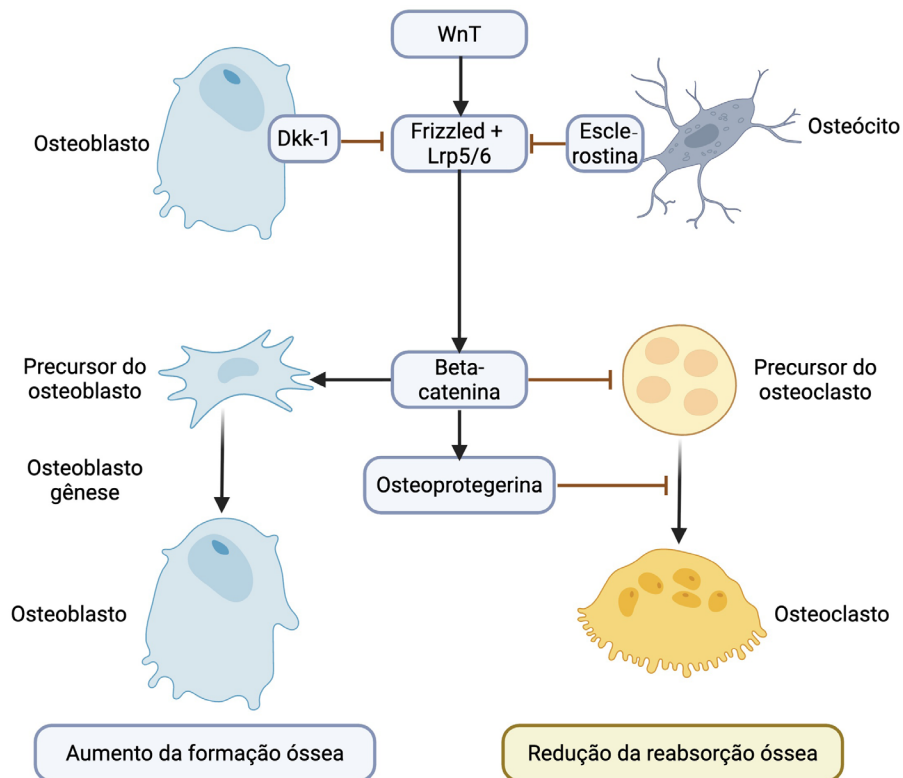


Figura 4. Sinalização canônica de Wnt e remodelação óssea. A via Wnt estimula a formação de osteoblastos, favorecendo a formação óssea, e reduz a osteoclastogênese ao induzir a produção de osteoprotegerina e atuar diretamente sobre os precursores de osteoclastos. As proteínas esclerostina e Dkk-1 ligam-se aos correceptores de Wnt, LRP-5 e LRP-6, impedindo sua interação com o receptor e bloqueando a sinalização. Created in BioRender. Colares, G. (2025) <https://BioRender.com/5kemywv>.

6. A fosfatase alcalina e a formação dentária

Um dos principais marcadores da remodelação óssea é a fosfatase alcalina tecidual inespecífica (TNSALP), uma ectoenzima localizada na superfície dos osteoblastos e codificada pelo gene *ALPL* (*Alkaline phosphatase*) (1 p36.12). Ela hidrolisa o pirofosfato inorgânico (PPI), um inibidor da mineralização, em fosfato inorgânico, que se combina ao cálcio para formar cristais de hidroxiapatita. Além disso, a TNSALP converte o piridoxal-5'-fosfato (PLP) em piridoxal (PL), permitindo que o PL atravesse a barreira hematoencefálica e participe da síntese de neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Os dentes passam por um processo de mineralização associado à atividade da TNSALP e apresentam semelhanças estruturais com o tecido ósseo (figura 5). O esmalte dentário, camada externa avascular e protetora da coroa do dente, contém aproximadamente 97% de minerais, 2% de água e 1% de matriz orgânica (principalmente amelogeninas). Em comparação, a dentina, camada estrutural localizada sob o esmalte que protege a polpa dentária, é composta por 70% de minerais, 12% de água e 18% de matriz orgânica, sendo esta formada por cerca de 85% de colágeno tipo I, 5% de colágeno tipo III e V e 10% de componentes não colagênicos. Já o cemento, composto principalmente por hidroxiapatita e colágeno tipo I, recobre a raiz dentária e a fixa ao osso alveolar por meio das fibras do ligamento periodontal.

Assim, a dentição decídua, composta por 20 dentes, normalmente irrompe entre os 6 meses e 2 anos de idade. Esse conjunto inicial é gradualmente substituído pela dentição permanente, formada por 32 dentes, que emerge aproximadamente entre os 6 e 12 anos, dependendo de condições adequadas dos fatores ambientais, genéticos e hormonais para sua formação.

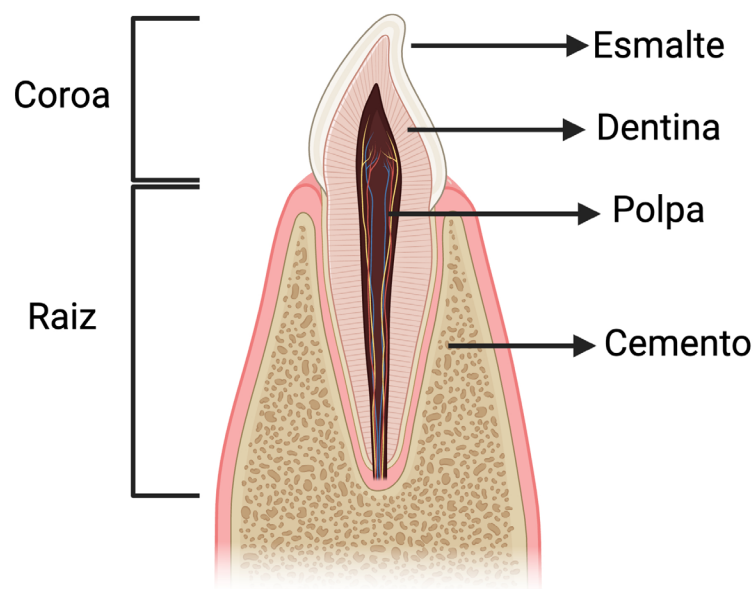


Figura 5. Estrutura anatômica do dente e seus principais tecidos. Representação esquemática do dente humano, mostrando a coroa e a raiz, com destaque para esmalte, dentina, polpa e cimento. O esmalte, altamente mineralizado, protege a coroa; a dentina forma a maior parte do dente e envolve a polpa; e o cemento recobre a raiz, fixando o dente ao osso alveolar por meio do ligamento periodontal. Created in BioRender. Colares, G. (2025).

7. Referências

- Rodrick E, Kindler JM. Bone mass accrual in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024 Feb 1;31(1):53-59. doi: 10.1097/MED.0000000000000849. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38010050; PMCID: PMC11015822.
- Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, *et al.* The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr.* 2017 Jan;180:261-9. Doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.056.
- Maggioli C, Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Mar;22(1):1-5. Doi: 10.6065/apem.2017.22.1.1. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28443253; PMCID: PMC5401817.
- Galea GL, Zein MR, Allen S, Francis-West P. Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Dev Dyn.* 2021;250(3):414-449. Doi: 10.1002/dvdy.278.
- Hallett SA, Ono W, Ono N. Growth plate chondrocytes: skeletal development, growth and beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6009. Doi: 10.3390/ijms20236009.
- Ağirdil Y. The growth plate: a physiologic overview. *EFORT Open ver.* 2020;5(8):498-507.
- Bandovic I, Holme MR, Black AC, *et al.* Anatomy, Bone Markings. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513259/>.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3:S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206.
- Ott SM. Cortical or trabecular bone: w'at's the difference? *Am J Nephrol.* 2018;47(6):373-375. doi: 10.1159/000489672.
- Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater.* 2013;9(8):7591-621. doi: 10.1016/j.actbio.2013.04.012.
- Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(8):a040667. doi: 10.1101/cshperspect.a040667.
- Leung EKY. Parathyroid hormone. *Adv Clin Chem.* 2021;101:41-93. doi: 10.1016/bs.acc.2020.06.005.
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, *et al.* Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907–1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290.
- Portales-Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:992666. doi: 10.3389/fendo.2022.992666.
- Bhadada SK, Rao SD. Role of Phosphate in Biomineralization. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):32-40. doi: 10.1007/s00223-020-00729-9.
- Han, Y., You, X., Xing, W., *et al.* Paracrine and endocrine actions of bone—the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res* 6, 16 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0019-6>.

- Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):99-107. doi: 10.1080/03008207.2017.1290085.
- Liu J, Xiao Q, Xiao J, *et al.* Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:3. doi: 10.1038/s41392-021-00762-6.
- Farci F, Soni A. Histology, Tooth. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 34283421.
- Zimmerman B, Shumway KR, Jenzer AC. Physiology, Tooth. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30860710.

TESTE DE CONHECIMENTOS

1. Sobre as células ósseas, é correto afirmar que:

- a) Os osteoblastos são responsáveis pela reabsorção óssea.
- b) Os osteócitos derivam de osteoclastos ativados.
- c) Os osteoclastos sintetizam colágeno tipo I.
- d) Os osteócitos atuam como sensores mecânicos que regulam a atividade de osteoblastos e osteoclastos.

2. Qual é o principal componente orgânico da matriz óssea responsável por sua estrutura e resistência?

- a) Proteoglicanos.
- b) Colágeno tipo I.
- c) Hidroxiapatita.
- d) Glicoproteínas.

3. Qual das alternativas descreve corretamente o papel do fósforo no tecido ósseo?

- a) Atua apenas como cofator enzimático, sem participação na mineralização.
- b) É essencial para a formação de hidroxiapatita e induz a apoptose de condrócitos na placa de crescimento.
- c) É regulado exclusivamente pelo PTH, sem influência de outros hormônios.
- d) Atua apenas na regulação do cálcio sérico, sem função estrutural no osso.

CAPÍTULO 2

Homeostase do cálcio

Crésio de Aragão Dantas Alves

1. Introdução

O elemento químico cálcio foi isolado, em 1808, pelo químico inglês Humphry Davy (1778-1829), ao realizar eletrólise de uma mistura de amálgama de mercúrio e cal. O símbolo químico Ca e o nome cálcio derivam do latim *calx*, que significa cal. O cálcio faz parte do grupo 2, da família dos metais alcalinoterrosos da tabela periódica. Seu número atômico é o 20.

2. Distribuição

O cálcio é o mineral mais abundante no corpo. O conteúdo corporal total de cálcio em um indivíduo é aproximadamente de 1.000 mg. Desse total, 99% estão armazenados sob a forma de cristais de hidroxapatita nos ossos e nos dentes; 1% está no espaço intracelular (EIC), mais especificamente no retículo endoplasmático rugoso; e 0,1% está presente no espaço extracelular (EEC).

Na circulação, aproximadamente 50% do cálcio está na forma livre ou ativa (cálcio ionizado), que se difunde livremente pelas membranas capilares. Cerca de 41% encontram-se ligados a proteínas, principalmente a albumina, o que impede sua difusão através dessas membranas. Os 9% restantes estão ligados a ânions, como fosfato, citrato, bicarbonato e lactato; essa fração também se difunde livremente, embora não seja metabolicamente ativa.

3. Função

O cálcio participa de funções vitais no organismo, como: formação e manutenção de ossos e dentes, coagulação do sangue, contração e excitabilidade vascular e neuromuscular, funcionamento do sistema nervoso, função hormonal, ativação enzimática e transdução de sinais celulares.

4. Necessidades diárias

As necessidades diárias de cálcio variam de acordo com a idade (maiores na adolescência para permitir o rápido crescimento ósseo) e estados fisiológicos, com maior requerimento para o crescimento fetal (gestação) e do lactente (lactação). O quadro 1 mostra as necessidades diárias de cálcio elementar.

Via de administração	Necessidades diárias de cálcio elementar
Oral	0-6 meses: 200 mg/dia 6-12 meses: 270 mg/dia 1-3 anos: 500 mg/dia 4-8 anos: 800 mg/dia 9-18 anos: 1.300 mg/dia Estirão puberal: 1.500-1.700 mg/dia Adultos: 1.000 mg/dia
Parenteral	0-1 ano: 40-60 mg/Kg/dia > 1 ano: 10-50 mg/Kg/dia Qualquer idade: 1-2 mEq/Kg/ dia

Quadro 1. Cálculo das necessidades diárias de cálcio elementar.

5. Fontes

As fontes alimentares de cálcio podem ser tanto de origem animal quanto vegetal. Ao serem incluídas na dieta, elas garantem a ingestão adequada desse nutriente (quadro 2). A manutenção da concentração sérica da vitamina D em níveis normais é essencial para a adequada absorção do cálcio, bem como evitar o excesso de sal, que aumenta a excreção urinária de cálcio, e o excesso de cafeína, que diminui a absorção intestinal do cálcio. Se as fontes alimentares forem insuficientes (por exemplo, doenças, hábitos de vida), deve-se considerar a suplementação.

Origem animal	Origem vegetal
Leite e derivados (iogurte, queijo, requeijão). Peixes (salmão, sardinha) e frutos do mar (mexilhão, ostra). Ovos (principalmente a gema).	Vegetais verde-escuros (agrião, brócolis, couve, espinafre, quiabo, rúcula). Leguminosas (feijão, grão-de-bico, lentilha). Oleaginosas (amêndoas, nozes, sementes de chia, gergelim, girassol e linhaça).

Quadro 2. Fontes alimentares de cálcio.

6. Homeostase do cálcio

A homeostase do cálcio refere-se aos mecanismos que regulam e mantêm sua concentração sérica dentro dos valores de referência, possibilitando suas ações fisiológicas. Esses mecanismos controlam a absorção e excreção intestinal e renal de cálcio, a reabsorção óssea e o movimento do cálcio entre os diversos compartimentos corporais (por exemplo, intracelular, extracelular, ossos, dentes).

6.1. Fluxo de cálcio entre os compartimentos corporais

A dieta saudável de um indivíduo adulto contém, em média, 1.000 mg de cálcio. Desse total, aproximadamente 400 mg são absorvidos e 200 mg são secretados na luz intestinal,

resultando em uma excreção fecal de cálcio de 800 mg/dia. Os rins filtram 10.000 mg/dia de cálcio, dos quais 9.800 mg são reabsorvidos e apenas 200 mg/dia são eliminados pelos rins. Adicionalmente, existe troca de cálcio entre o compartimento extracelular, rins e intestino. A figura 1 ilustra o fluxo de cálcio entre os compartimentos corporais.

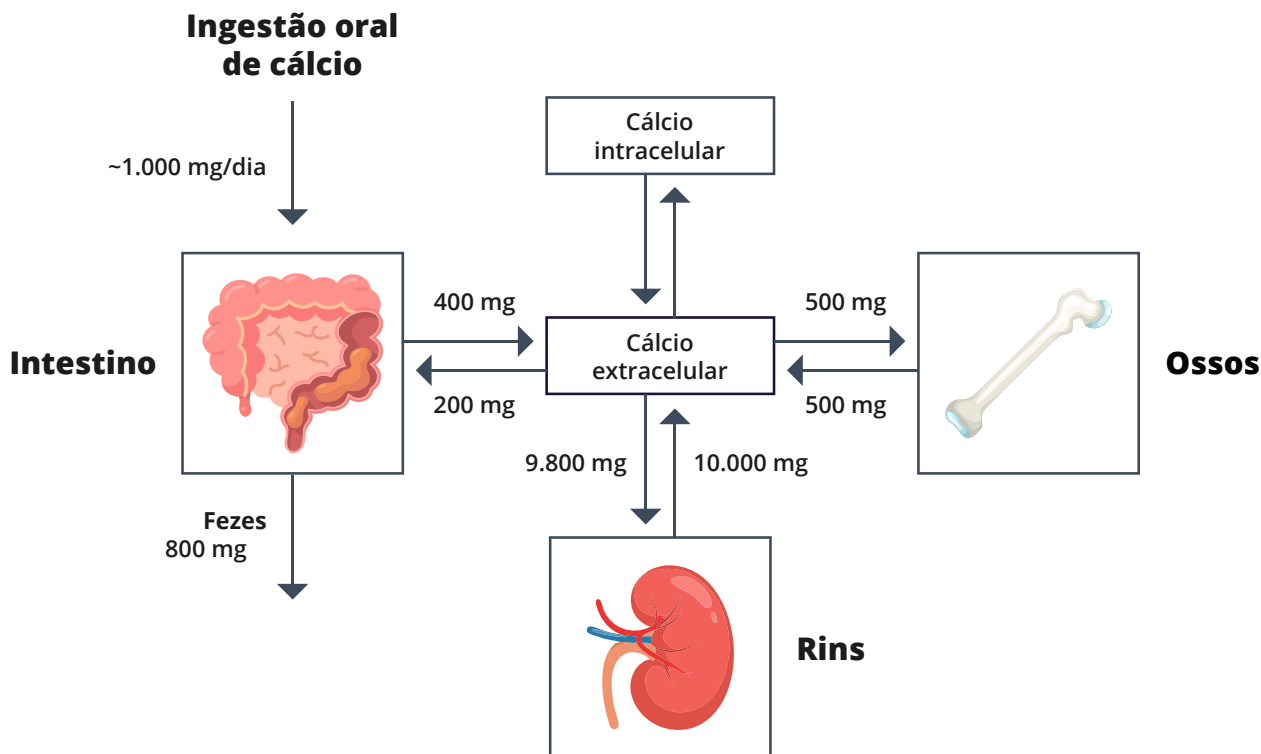


Figura 1. Fluxo de cálcio entre os compartimentos corporais (modificado de Blaine J *et al.*, 2015).

6.2. Regulação intestinal do cálcio

O transporte do cálcio da luz intestinal para dentro das células é feito por um processo transcelular, de forma ativa, na membrana apical dos enterócitos, utilizando canais epiteliais de cálcio (TRPV5: *transient receptor potential cation subfamily V, member 5*; e TRPV6: *transient receptor potential cation subfamily V, member 6*); ou por um processo paracelular, de forma passiva e concentração dependente, mediado pelas paracelinas.

No duodeno (8% da absorção), o cálcio é absorvido via transcelular. No jejuno (4% da absorção) e no íleo (88% da absorção), a absorção de cálcio é feita via paracelular. No cólon (< 10% da absorção), o cálcio é absorvido tanto por processo transcelular como paracelular.

Uma vez dentro do enterócito, o transporte do cálcio entre a membrana apical e a membrana basolateral é feito pela calbindina. Na última etapa, o transporte do cálcio para fora da célula, isto é, para a circulação, é feito pelo transportador NaCaX1 (*sodium/calcium exchange protein*) e pelo PMCA1b (*plasma membrane calcium transporting adenosine triphosphatase*).

O quadro 3 apresenta alguns fatores que interferem na absorção intestinal do cálcio. A hipovitaminose D e a redução da síntese de calcitriol, como ocorre no hipoparatiroidismo, diminuem essa absorção. Embora não haja consenso e os resultados disponíveis sejam conflitantes, alguns estudos sugerem que a acidose metabólica reduz a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase, diminuindo a produção de calcitriol. A alcalose metabólica, por aumentar a ligação do cálcio à albumina e reduzir sua fração livre, poderia favorecer

a absorção intestinal. Além disso, a ingestão excessiva de oxalato, fitato e fósforo pode levar à formação de complexos insolúveis com o cálcio, diminuindo sua absorção.

Aumentam a absorção intestinal de cálcio	Diminuem a absorção intestinal de cálcio
Vitamina D normal ou aumentada. Hipocalcemia. Hiperparatireoidismo. Alcalose metabólica. Gravidez, lactação.	Hipovitaminose D. Hipercalcemia. Hipoparatireoidismo. Acidose metabólica. Dieta rica em: fosfato, oxalato, fitato, fibra.

Quadro 3. Fatores que interferem na absorção intestinal do cálcio.

6.3. Regulação renal do cálcio

Os rins filtram aproximadamente 10.000 mg de cálcio por dia, reabsorvendo cerca de 98% desse total, de modo que apenas 200 mg são excretados na urina. O túbulo contornado proximal reabsorve 60-70% do cálcio, sendo cerca de 80% por via paracelular, mediada pelas claudinas 2 e 10, e 10-15% por via transcelular, mediada pelo canal TRPV5. A alça ascendente de Henle reabsorve cerca de 20% do cálcio por mecanismo paracelular dependente das claudinas 16 e 19, do canal ROMK (*Renal Outer Medullary Potassium Channel*) e do cotransportador NKCC2 ($Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter 2). O túbulo contornado distal reabsorve aproximadamente 10% do cálcio por via transcelular mediada pelo TRPV5, enquanto os túbulos coletores reabsorvem cerca de 5% por mecanismo igualmente transcelular mediado pelo TRPV5 (figura 7).

O quadro 4 mostra alguns fatores que interferem na reabsorção tubular renal do cálcio. O hiperparatireoidismo e a hipovitaminose D aumentam a concentração de calcitriol e a reabsorção tubular renal do cálcio. A hipocalcemia aumenta a reabsorção tubular renal de cálcio para restaurar a homeostasia. A alcalose metabólica, ao diminuir o cálcio ionizado, leva os rins a aumentarem sua reabsorção. A acidose metabólica diminui a reabsorção tubular renal de cálcio por sua ação acidificante nas células tubulares. A hipovolemia aumenta a reabsorção renal de água e eletrólitos, incluindo o cálcio. A hipervolemia diminui a reabsorção de água, cálcio, sódio e cloro. Os diuréticos tiazídicos também aumentam a reabsorção tubular renal do cálcio. Os diuréticos de alça inibem os cotransportadores de Na-Cl-K na alça ascendente de Henle, diminuindo a reabsorção tubular renal de cálcio.

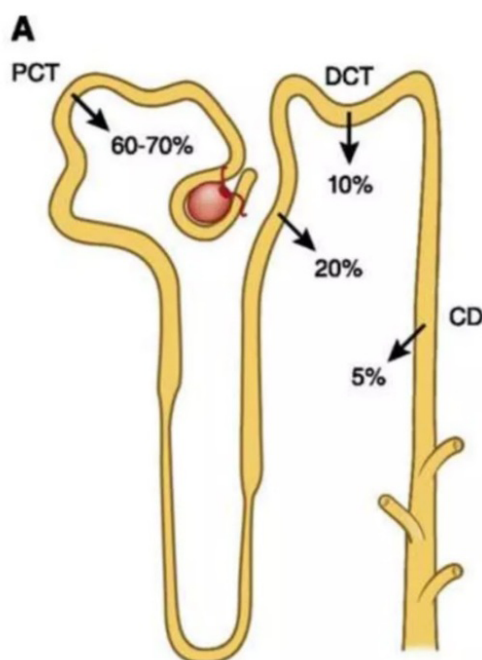


Figura 2. Regulação renal do cálcio: PCT = túbulo contornado proximal, DCT = túbulo contornado distal, CD = túbulos coletores (modificado de: Blaine J, *et al.*, 2014).

Aumentam a reabsorção tubular renal de cálcio	Diminuem a reabsorção tubular renal de cálcio
<p>Hiperparatireoidismo. Hipervitaminose D. Hipocalcemia. Alcalose metabólica. Contração de volume. Diuréticos tiazídicos.</p>	<p>Hipoparatireoidismo. Hipovitaminose D. Hipercalemia. Acidose metabólica. Expansão de volume. Diuréticos de alça.</p>

Quadro 4. Fatores que interferem na reabsorção tubular renal do cálcio.

6.4. Regulação óssea do cálcio

O esqueleto é o principal reservatório de cálcio no organismo, com a acreção e reabsorção óssea, sendo regulado pela ação coordenada das células ósseas (osteoblastos e osteoclastos) e dos hormônios (paratormônio ou PTH, vitamina D, esteroides sexuais, hormônios tireoidianos), rins e intestino.

Várias condições podem aumentar a reabsorção óssea de cálcio. Por exemplo: hiperparatireoidismo, hipovitaminose D, hipertireoidismo, hipocalcetoninemia, hipogonadismo, medicamentos (corticosteroides), sedentarismo e imobilização pela redução do efeito de carga sobre os ossos.

6.5. Controle hormonal do cálcio

Os principais hormônios envolvidos no controle da homeostase do cálcio são o PTH, calcitriol e calcitonina (quadro 5), que regulam o transporte de cálcio nos ossos, intestino

e rins. Outros hormônios podem afetar o metabolismo do cálcio em situações em que eles se encontram deficientes (esteroides sexuais) ou em excesso (corticosteroides).

As alterações da concentração do cálcio sérico são detectadas pelo CaSR (receptor sensível ao cálcio), um receptor transmembrana presente nas paratireoides, células C da tireoide, ossos, rins e intestino delgado. Ao identificar diminuição da calcemia, o CaSR estimula a síntese e secreção do PTH, e, ao identificar elevação da calcemia, inibe a secreção do PTH.

O PTH, sintetizado pelas células principais da paratireoide, atua nos ossos e nos rins. Nos ossos, ele age aumentando a expressão do RANKL (*receptor activator of nuclear fator kB ligand*) nos osteoblastos que, ao se ligarem ao receptor RANK (*receptor activator of nuclear fator kB*) nos pré-osteoclastos, fazem com que eles se diferenciem em osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea de cálcio e fósforo. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção tubular do cálcio na alça ascendente de Henle, túbulo contornado distal e túbulos coletores, e diminui a reabsorção de fósforo nos túbulos proximal e distal (reduzindo a expressão dos cotransportadores sódio:fosfato - NaP2a e NaP2c). Além disso, o PTH estimula a enzima 1-alfa-hidroxilase nos rins, convertendo 25(OH)vitamina D em 1,25(OH)₂vitamina D (calcitriol), que aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo.

O calcitriol age nos ossos, rins e intestino. Nos ossos, estimula a expressão do RANKL que, ao se ligar ao RANK, aumenta a osteoclastogênese e a reabsorção óssea de cálcio e fósforo. Nos rins, o calcitriol aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais distais ao estimular os canais de cálcio TRPV5 e a calbindinaD_{28k}. No intestino, aumenta a absorção de cálcio no duodeno, estimulando os canais de cálcio TRPV6 e calbindina-D_{9k}.

A calcitonina, produzida pelas células C parafoliculares da tireoide, é secretada em resposta à elevação da calcemia, diminuindo a osteoclastogênese e a reabsorção óssea do cálcio, e reduzindo a reabsorção tubular renal do cálcio, conseqüentemente diminuindo a calcemia.

Paratormônio (PTH)	Calcitriol	Calcitonina
Mobiliza o cálcio dos ossos. Aumenta a reabsorção renal do cálcio. Diminui a reabsorção renal do fósforo. Aumenta a síntese de calcitriol.	Mobiliza o cálcio dos ossos. Aumenta a reabsorção renal de cálcio. Aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Inibe a secreção do PTH.	Inibe a reabsorção óssea de cálcio. Aumenta a excreção renal de cálcio. Inibe a absorção intestinal de cálcio.

Quadro 5. Controle hormonal da homeostase do cálcio.

6.6. Homeostase materno-fetal do cálcio

A manutenção da homeostase materno-fetal do cálcio é essencial tanto para gestante como para o feto. Para que isso ocorra, além do metabolismo do cálcio materno precisar estar normal, o organismo da gestante é submetido a transformações, como o aumento da absorção intestinal de cálcio, para que ela consiga transferir para o feto

uma quantidade suficiente de cálcio. O transporte materno-fetal de cálcio pela placenta é feito de forma ativa, estimulado por PTHrp (proteína relacionada ao PTH), calbindina e TRPV6. PTH e calcitonina não cruzam a placenta. A maior transferência de cálcio para o feto (80%) ocorre no último trimestre de gestação, em uma taxa de 130-150 mg/Kg/dia. Em comparação com a gestante, os níveis séricos fetais de cálcio, fósforo, PTHrp e calcitonina são mais elevados; os de calcidiol têm concentração semelhante; e os do calcitriol e PTH são menos elevados.

6.7. Homeostase neonatal do cálcio

Após o nascimento, o recém-nascido necessita controlar a homeostase de forma independente, utilizando os mesmos mecanismos das crianças maiores e adultos (PTH, calcitriol e calcitonina). Nos primeiros dias de vida pós-natal é comum a ocorrência da hipocalcemia precoce, aquela que surge nos primeiros três dias de vida, e geralmente assintomática. Em resposta a essa hipocalcemia, ocorre aumento da secreção do PTH e da síntese do calcitriol, que normalizarão a calcemia do neonato. Prematuridade, baixo peso ao nascer, práticas alimentares inadequadas, diabetes materno e uso de medicamentos (diuréticos de alça, corticosteroides) podem agravar ou prolongar essa hipocalcemia transitória.

7. Valores de referência

Os quadros 6 e 7 mostram os valores de referência para o cálcio ionizado e total, de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	mg/dL	mmol/L
Recém-nascido (< 2 dias)	4,00-4,70	1,00-1,18
Criança e adulto	4,52-5,28	1,13-1,32

* Subtrai-se 0,12 mg/dL do valor do cálcio iônico relatado pelo laboratório para cada redução de 0,1 no pH sérico (acidose); e acrescenta-se esse valor no caso de alcalose.

Quadro 6. Valores de referência do cálcio ionizado (1 mg/dL = 0,24 mmol/L de cálcio).

Faixa etária	mg/dL	mmol/L
Recém-nascido pré-termo (< 7 dias)	6,0-10,0	1,5-2,5
Recém-nascido a termo (> 7 dias)	7,0-12,0	1,7-3,0
Criança	9,0-11,0	2,2-2,7
Adulto	8,5-10,5	2,1-2,6
*Acrésceta-se 0,8 mg/dL ao valor do cálcio total relatado pelo laboratório para cada redução de 1 grama/dL na albumina sérica.		

Quadro 7. Valores de referência do cálcio total (1 mg/dL = 0,24 mmol/L de cálcio).

8. Referências

- Alves C. Hipocalcemia. In: Alves C. Endocrinologia Pediátrica. 1ª ed. Barueri: Manole; 2019. 744-758 p.
- Alves C. Hipercalcemia. In: Alves C. Endocrinologia Pediátrica. 1ª ed. Barueri: Manole; 2019. 759-773 p.
- Alves C. Hipoparatiroidismo. In: Alves C (ed.). Endocrinologia Pediátrica. 2ª ed. Barueri: Manole; 2025. 625-641 p.
- Anderson T, Bowie R, van Niekerk A. Calcium disorders. Prim Care. 2024 Sep;51(3):391-403. doi: 10.1016/j.pop.2024.03.004.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jul 7;10(7):1257-72. doi: 10.2215/CJN.09750913. Epub 2014 Oct 6. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Oct 7;10(10):1886-7. doi: 10.2215/CJN.08840815.
- Deluque AL, Dimke H, Alexander RT. Biology of calcium homeostasis regulation in intestine and kidney. Nephrol Dial Transplant. 2025 Feb 28;40(3):435-445. doi: 10.1093/ndt/gfae204. Erratum in: Nephrol Dial Transplant. 2025 Jul 24;gfaf131. doi: 10.1093/ndt/gfaf131.
- Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DDD, Remião F, Saso L, Malá-Ládová K, Malý J, Nováková L, Mladěnka P. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022 Dec;59(8):517-554. Doi: 10.1080/10408363.2022.2070595.
- Khan M, Jose A, Sharma S. Physiology, Parathyroid hormone. 2022 Oct 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.

- Matikainen N, Pekkarinen T, Ryhänen EM, Schalin-Jäntti C. Physiology of calcium homeostasis: An overview. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Dec;50(4):575-590. Doi: 10.1016/j.ecl.2021.07.005.
- Voiculescu VM, Nelson Twakor A, Jerpelea N, Pantea Stoian A. Vitamin D: beyond traditional roles-insights into its biochemical pathways and physiological impacts. *Nutrients*. 2025 Feb 26;17(5):803. Doi: 10.3390/nu17050803.
- Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.

TESTE DE CONHECIMENTOS

1. Em relação à ação da calcitonina no metabolismo do cálcio, assinale a alternativa errada:

- a) Estimula a osteoclastogênese.
- b) Eleva a calcemia.
- c) Aumenta a absorção intestinal de cálcio.
- d) Estimula os osteoblastos.

2. Em relação à regulação renal da homeostasia do cálcio, assinale a alternativa que indica o local onde ocorre a maior reabsorção:

- a) Túbulo contornado distal.
- b) Túbulo contornado proximal.
- c) Alça ascendente de Henle.
- d) Túbulos coletores.

3. Em relação à absorção intestinal do cálcio, assinale a alternativa correta:

- a) No duodeno (8% da absorção), o cálcio é absorvido via paracelular.
- b) No jejuno (20% da absorção), a absorção do cálcio é transcelular.
- c) No íleo (88% da absorção), a absorção de cálcio é feita via paracelular.
- d) No cólon (<10% da absorção), o cálcio é absorvido por processo transcelular.

CAPÍTULO 3

Homeostase do fósforo

Maria Helena Vaisbich

1. Introdução

O fósforo é um elemento fundamental para múltiplas funções biológicas. Como o fósforo elementar é altamente reativo com oxigênio *in vivo*, isto é, oxida-se rapidamente ao entrar em contato com o oxigênio, no organismo humano ele encontra-se exclusivamente ligado ao oxigênio, formando íons fosfato (PO_4^{3-}).

No organismo humano, o fosfato encontra-se essencialmente sob duas formas, orgânica e inorgânica. O fósforo inorgânico (Pi) corresponde ao fosfato livre no plasma, líquido intersticial e meio intracelular. É a forma medida nos exames laboratoriais e tem papel fundamental em inúmeros processos biológicos em humanos, como na regulação ácido-base, no metabolismo energético e em processos de sinalização celular. É necessário para vários processos enzimáticos, incluindo glicólise, amoniogênese e fosforilação oxidativa. Também influencia a capacidade de a hemoglobina transportar oxigênio pela sua biodisponibilidade para sintetizar 2,3 difosfoglicerato.

Na forma orgânica, o fosfato encontra-se incorporado a moléculas complexas, com funções estruturais e funcionais, sendo constituinte das membranas celulares (fosfolipídeos), parte integrante do esqueleto e dos dentes na forma de cristais de hidroxiapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], além de participar dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), armazenar e transferir energia por meio de nucleotídeos (ATP, ADP, AMP) e servir como rápida reserva energética no músculo (creatina-fosfato).

Aproximadamente 80% a 85% do fósforo corporal total encontra-se nos ossos e dentes, conferindo rigidez estrutural e funcionando como reservatório de fósforo e cálcio (2,3). Os 15% a 20% restantes distribuem-se pelos tecidos moles e fluido extracelular, onde o fósforo é crítico para o metabolismo celular. Menos de 1% do fósforo total encontra-se no fluido celular e, deste montante, cerca de 20% circula ligado a proteínas, 5% complexado com cátions como o cálcio, magnésio e sódio, e 75-85% na forma de íons HPO_4^{2-} e H_2PO_4^- .

Também participa da sinalização celular, por meio de moléculas como o AMP cíclico (AMPC) e o pirofosfato de inositol, envolvidos em vias de transdução que regulam a expressão gênica e a função celular. Atua também na homeostase ácido-base como tampão urinário, especialmente na excreção de íons hidrogênio (H^+), contribuindo para a regulação do pH extracelular, ainda que represente apenas 5% da capacidade total de tamponamento.

Os níveis de fosfato sérico são influenciados por vários fatores, como:

- 1. Horário do dia**, com seu *nadir* entre 8 e 11 horas da manhã;
- 2. Idade do indivíduo**, sendo que os níveis em crianças são mantidos mais elevados do que em adultos, refletindo as necessidades de fósforo para o crescimento;
- 3. Ingestão dietética**, que pode ser sob as formas orgânica e inorgânica; a forma orgânica pode ser derivada de plantas (na sua maioria fitatos, clivados por bactérias

produtoras de fitases na luz intestinal) ou de origem animal (ligado a proteínas e clivados pela fosfatase alcalina intestinal); e a forma inorgânica provém de aditivos alimentares contendo diferentes sais de Pi, contidos principalmente em alimentos altamente processados;

4. pH sérico.

2. Metabolismo do fosfato

Envolve uma rede complexa, com os fatores que influenciam a absorção intestinal, a regulação renal e a construção do reservatório ósseo de fósforo, que contribui para a manutenção dos seus níveis séricos.

2.1. Absorção intestinal

A absorção intestinal ocorre através de duas vias distintas: via transcelular por transporte ativo e via paracelular via difusão passiva.

A absorção via transcelular por transporte ativo é mediada por transportadores sódio-fosfato presentes na membrana luminal dos enterócitos do intestino curto. Três tipos de transportadores foram identificados, sendo relacionados a seguir: PiT1 codificado pelo gene *SLC20A1*, PiT2 codificado pelo *SLC20A2* e o NaPi-IIb codificado pelo *SLC34A2*. A função dos dois primeiros é ainda pouco conhecida, mas o NaPi-IIb é fundamental na reabsorção intestinal de Pi, especialmente em situações de baixo Pi na dieta. Em condições de disponibilidade alta ou normal de Pi na dieta, a maior parte do transporte ocorre via paracelular, coordenada pelo gradiente químico do lúmen para o sangue e pelo potencial transepitelial lúmen-negativo.

Na regulação da absorção intestinal, o transporte ativo é estimulado por dietas pobres em fósforo, calcitriol, estrógenos e acidose, enquanto é reduzido em dietas ricas em fósforo, fator de crescimento epidermal e glicocorticoides.

2.2. Distribuição tecidual

Quanto à distribuição tecidual, cerca de 15% do fosfato total é depositado nos tecidos moles, a maior parte nos músculos esqueléticos e fígado. A captação do fosfato do espaço extracelular para os músculos esqueléticos é um processo estimulado pela insulina e ocorre, provavelmente, através de uma ação combinada de transportadores PiT1 e PiT2. No fígado, o Pi é essencial para a glicólise, síntese de fosfoproteínas e lipídeos, e quantidades substanciais de Pi são secretadas para a vesícula biliar. O fígado também expressa os transportadores PiT1, PiT2 e NaPi-IIb.

A maior parte do fosfato corporal, cerca de 85%, está contida no compartimento ósseo, onde o fosfato tem papel fundamental como componente-chave da hidroxiapatita, o principal mineral que confere força e rigidez ao osso, mas também regula o metabolismo ósseo, agindo como molécula sinalizadora para vários processos envolvendo a remodelação óssea.

2.3. Excreção e reabsorção renal

O fato de a maior parte da absorção intestinal ocorrer de forma passiva, exceto em situações de dieta pobre em Pi, faz com os rins tenham papel crítico no balanço interno do fosfato por meio dos mecanismos de reabsorção tubular e excreção urinária final.

Em condições com dieta adequada em fósforo, ele é livremente filtrado pelos glomérulos, porém a maior parte do fósforo filtrado (mais de 80%) é reabsorvida no túbulo proximal e retorna para a circulação. Entretanto, a excreção pode diminuir até zero em dietas pobres em fosfato.

A reabsorção ocorre principalmente no túbulo proximal, através dos cotransportadores da membrana luminal, NaPi-IIa (codificado pelo *SLC34A1*) e NaPi-IIc (codificado pelo *SLC34A3*). O papel essencial dos NaPi-IIa e NaPi-IIc já está bem elucidado, sendo que variantes genéticas inativadoras levam à perda significativa renal de fosfato. Também já foram identificados em rins de ratos os cotransportadores NaPi-III, conhecidos como PiT-1 e PiT-2, codificados pelos genes *SLC20A1* e *SLC20A2*, respectivamente. Embora a expressão de RNA mensageiro de ambos tenha sido identificada em rins de ratos, apenas o PiT-2 foi identificado na membrana apical do túbulo proximal. Variantes inativadoras em *SLC20A2* causam calcificação dos gânglios da base idiopática familiar em humanos, doença degenerativa autossômica dominante caracterizada por calcificação dos gânglios da base e de outras regiões cerebrais.

Em camundongos, a mesma alteração é associada com aumento de fósforo no liquor.

Outro transportador possivelmente envolvido no efluxo de fósforo do intra para o extracelular é o XPR1 (*xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1*), que funciona como um Pi exporter. É ativamente expresso nas células-tronco neurais e regiões cerebrais; variantes inativadoras em *XPR1* causam um subgrupo de calcificação dos gânglios da base idiopática familiar relacionada ao menor efluxo de Pi do intracelular.

Camundongos com deleção do *XPR1* nos túbulos renais apresentam fenótipo semelhante à síndrome de Fanconi com comprometimento na reabsorção tubular de fosfato.

3. Regulação do balanço de fosfato

O manuseio renal de fosfato é regulado por vários fatores, como: quantidade de fósforo na dieta, paratormônio (PTH), o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23) no complexo FGF23-Klotho, calcitriol, dopamina, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento insulina-like, hormônio tireoidiano, acidose/ alcalose, hipo e hipercalemia, sendo os mais influentes o PTH e o FGF23, ambos hormônios fosfatúricos que induzem a internalização e degradação lisossomal dos NaPi-IIa e NaPi-IIc.

Outro determinante dos níveis de fósforo plasmático é a taxa de filtração glomerular; com a queda da TFG, há diminuição do clearance do fósforo e hiperfosfatemia.

3.1. Fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23)

O FGF23, produzido e secretado pelos osteócitos, tem um papel central na homeostase do fósforo.

O domínio N-terminal do FGF23 se liga ao receptor FGF (FGFR), enquanto o C-terminal se liga ao Klotho, uma proteína transmembrana que atua como um cofator para o FGF23 exercer seus efeitos por meio da ligação com seu receptor (FGFR). Assim, a ligação do FGF23 ao complexo FGFR-Klotho leva à ativação do FGFR e inicia uma cascata de sinalizações intracelulares, incluindo a via MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). Entre os órgãos que expressam o complexo FGFR-Klotho, e, que, portanto, são suscetíveis à ação do FGF23, destacam-se os rins, as glândulas paratireoides, placenta e plexo coroide.

O FGF23 atua primariamente sobre os rins, onde necessita do Klotho como cofator para exercer suas funções por meio da ligação com o receptor FGFR1c, estimulando a excreção renal de Pi, por diminuir a expressão dos NaPi-IIa e NaPi-IIc. Adicionalmente, inibe a 1 α -hidroxilase (CYP27B) e estimula a 24,25 hidroxilase (CYP24A1), levando à diminuição da síntese e ao aumento da metabolização da forma ativa da vitamina D [1,25(OH) $_2$ vitamina D], respectivamente. O resultado é a diminuição dos níveis de 1,25(OH) $_2$ vitamina D e, conseqüentemente, da reabsorção intestinal de cálcio e fósforo.

As glândulas paratireoides também expressam FGFR e Klotho, e estudos experimentais têm demonstrado que o FGF23 suprime a produção e secreção de PTH, de forma dependente ou independente do Klotho, por meio da via MAPK. Já na doença renal crônica foi observado experimentalmente que o FGF23 persistentemente elevado na glândula paratireoide estimulou a proliferação celular e secreção de PTH. Portanto, o FGF23 parece ter efeitos diferentes, dependendo do contexto, sobre as paratireoides.

3.1.1. Controle da expressão e secreção do FGF23

Os principais estimuladores da secreção de FGF23 são o calcitriol e o PTH, junto da leptina, de várias citocinas inflamatórias, aldosterona, hormônios sexuais, hormônio tireoidiano, inibidor do ativador do plasminogênio-1, ferro e eritropoietina. Já o GH e a insulina suprimem a secreção de FGF23.

Os osteócitos têm participação essencial na homeostase do fósforo; eles expressam múltiplos genes que codificam proteínas, que regulam negativamente a produção de FGF23, tais como *PHEX*, *DMP1*, *FAM20C* e *ENPP1*, além do próprio gene FGF23.

A *PHEX* (*phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked*) é uma endopeptidase transmembrana expressa principalmente em osteoblastos e osteócitos, que atua na mineralização óssea por múltiplos mecanismos locais e sistêmicos. Ela regula indiretamente a homeostase do fosfato ao controlar a expressão de FGF23 nos osteócitos; a perda da sua função leva ao aumento dos níveis circulantes de FGF23, promovendo fosfatúria, hipofosfatemia e diminuição da síntese de calcitriol, comprometendo assim a mineralização óssea. Ela também degrada peptídeos inibidores da mineralização presentes na matriz óssea, especialmente os fragmentos contendo o motivo ácido serina-aspartato-*rich motif* (ASARM) derivados de proteínas da família SIBLING, como osteopontina, MEPE e DMP1.

O *DMP1* (*dentin matrix protein 1*) é fundamental para a mineralização óssea. A proteína DMP1 inibe a expressão do FGF23, principalmente por meio do controle da maturação dos osteócitos, regulando negativamente a transcrição do gene FGF23. Atua como regulador negativo direto do FGF23, e sua deficiência resulta em aumento significativo da expressão e secreção de FGF23. Variantes com perda de função do DMP1 cursam com defeito de mineralização óssea e aumento dos níveis circulantes de FGF23.

A *FAM20C* fosforila o FGF23 na região do motivo de reconhecimento da furina (Ser180), o que inibe a O-glicosilação pela GALNT3 e favorece a clivagem proteolítica do FGF23 pela furina, resultando em sua inativação. Dessa forma, ela limita a quantidade de FGF23 intacto e biologicamente ativo. Variantes inativadoras de *FAM20C* levam a aumento dos níveis circulantes de FGF23 intacto.

A *ENPP1* (*ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 1*) é uma glicoproteína transmembrana multifuncional. Age como enzima catalizando a hidrólise do ATP em

AMP e pirofosfato inorgânico (PPi), que é um inibidor fisiológico da mineralização, tanto óssea como ectópica. A ENPP1, em ação conjunta com a fosfatase alcalina tecidual não específica (TNAP), mantém o equilíbrio entre PPi e fosfato inorgânico na superfície das vesículas de mineralização. A ENPP1 gera PPi na superfície dessas vesículas, o qual se liga aos cristais de hidroxiapatita, limitando sua expansão e garantindo que a mineralização ocorra de forma ordenada e restrita ao local apropriado; já a TNAP hidrolisa o PPi em Pi, promovendo a mineralização.

A proteína ENPP1 também atua diretamente, de forma independente da sua atividade enzimática, promovendo a diferenciação de osteoblastos. Assim, ela é fundamental para o equilíbrio entre a inibição da mineralização patológica e a promoção da mineralização óssea adequada.

3.1.2. Ações do Klotho

Apesar dos efeitos do complexo FGF23-Klotho-FGFR1C serem no túbulo proximal, a maior expressão do Klotho é vista nos túbulos distais. O Klotho, além de atuar por meio desse complexo, tem ação independente, promovendo a degradação dos cotransportadores NaPi-IIa, a regulação do canal de cálcio TRPV5 (*transiente receptor potential cation channel subfamily V member 5*) e modulando a doença renal. Sob condições fisiológicas, o Klotho é clivado por desintegrina e metaloproteinase 10 (ADAM10) e ADM17, gerando formas circulantes solúveis de Klotho que podem mediar ações do FGF23 na ausência do Klotho transmembrana. Entretanto, esse tipo de ação só ocorre, provavelmente, com níveis bastante elevados de FGF23.

3.2. Paratormônio (PTH)

O PTH é um importante regulador da homeostase do cálcio e fósforo; aumenta os níveis circulantes de cálcio enquanto promove excreção renal de fosfato. Essa ação dupla protege o organismo de hipocalcemia e previne a precipitação de cristais de fosfato de cálcio. Age no túbulo proximal diminuindo a expressão dos cotransportadores NaPi-IIa e NaPi-IIc e aumentando a síntese da forma ativa da vitamina D, por estimular a 1 α -hidroxilase. Ainda estimula a secreção de FGF23 dos osteócitos e aumenta a liberação de fosfato e de cálcio do osso.

Sua síntese e secreção nas glândulas paratireoides são reguladas principalmente pelos níveis de cálcio extracelular, mas também por aumento do fósforo plasmático.

3.3. Calcitriol [1,25 (OH)₂ vitamina D]

As ações clássicas do calcitriol são relacionadas à homeostase mineral, estimulando a absorção intestinal de cálcio e fósforo e promovendo a mineralização óssea. No intestino, o calcitriol aumenta a expressão dos NaPi-IIb; nos rins, o calcitriol aumenta a reabsorção de cálcio no canal TRPV5. Os efeitos do calcitriol são mediados pelo receptor da vitamina D (VDR). Em adição, a 1,25 (OH)₂ vitamina D estimula a secreção de FGF23 pelos osteócitos e suprime a secreção de PTH das glândulas paratireoides.

Na presença de níveis primariamente baixos de cálcio iônico, ocorre um aumento do PTH, o qual intensifica a síntese de calcitriol e a absorção de cálcio e fósforo no intestino, além de crescer a reabsorção de cálcio e fósforo do osso, no sentido de normalizar a calcemia; esses processos acabam por aumentar a calcemia, mas também a fosfatemia; entretanto, o efeito inibitório do PTH sobre a expressão de NaPi-IIa e IIc no túbulo proximal, associado

ao estímulo que o PTH exerce intensificando a secreção de FGF23, acabam por diminuir a reabsorção tubular proximal de fosfato, aumentando seu clearance. Assim, nessa situação, haverá normalização da calcemia sem crescimento simultâneo da fosfatemia. Já o aumento primário do fosfato plasmático estimula diretamente um aumento na secreção de PTH e de FGF23.

3.4. Como ocorre a detecção dos níveis de fósforo e vias de sinalização

Até pouco tempo, o mecanismo de detecção era desconhecido; mais recentemente, alguns mecanismos em mamíferos estão emergindo, tanto para detectar os níveis intracelulares como extracelulares de Pi. Entre esses mecanismos estão os transportadores PiT1 e PiT2 e o CaSR, que têm sido implicados na detecção de Pi extracelular no osso e nas glândulas paratireoides, respectivamente. O Pi intracelular pode ser detectado por um complexo de sinalização envolvendo quinases de inositol hexafosfato, que geram inositol hexafosfato (IP6), que serve de substrato para formar IP7 e IP8; estes podem, via XPR1, modular transportadores de fosfato e o metabolismo celular de Pi. Outro mecanismo pelo qual o túbulo proximal poderia detectar Pi foi proposto recentemente: o Pi é captado por seus cotransportadores sódio-dependentes, estimula a glicólise e a produção de glicerol-3-fosfato, que estimula a liberação óssea de FGF23. Permanece ainda incerto se esse mecanismo pode contribuir para níveis elevados e sustentados de FGF23. Além disso, o túbulo proximal não é primariamente glicolítico. Evidências adicionais são necessárias para ampliar nosso entendimento sobre esse aspecto essencial do metabolismo do fosfato.

4. O elemento fósforo é fundamental no processo de mineralização óssea

Sendo o osso o principal reservatório de fósforo, é importante entender como ocorre o processo de mineralização. O osso é composto pela matriz extracelular (33% do osso), que funciona como um arcabouço estrutural onde ocorrerá a deposição dos minerais. A matriz extracelular, sintetizada pelos osteoblastos, é composta de material orgânico proteináceo — sendo seu principal constituinte o colágeno tipo 1 (28%) — e 5% de material não colágeno (osteocalcina, osteopontina, osteonectina, sialoproteína, IFG e TGF). A sialoproteína age como potente indutora da nucleação, enquanto outras modulam e limitam o crescimento do cristal, como ocorre com a osteopontina. A fase inorgânica (67% do osso) é constituída principalmente por cristais de hidroxiapatita (fosfato de cálcio), que conferem a dureza do osso, enquanto as fibrilas de colágeno determinam sua flexibilidade.

Os osteoblastos secretam uma grande quantidade de fibrilas de colágeno, proteínas não colágeno, proteoglicanos e vesículas de mineralização para a camada extracelular incompletamente mineralizada da matriz óssea, denominada osteoide. A vesícula de mineralização é uma pequena vesícula equipada com transportadores de membrana e enzimas envolvidas no processo de mineralização, que agem de forma orquestrada iniciando o influxo de íons cálcio e fosfato para dentro da vesícula, onde ocorre a precipitação dos cristais de hidroxiapatita. Essa fase é denominada fase de mineralização primária, acontece no osteoide e forma um nódulo mineralizado. Tal processo é modulado pelo proteoglicanos e proteínas não colágeno, como a TNAP, a PHOSPHO1 (fosfatase intravesicular que libera Pi a partir de fosfocolina/fosfoetanolamina) e os transportadores PiT.

Após a mineralização primária, a densidade mineral óssea torna-se lenta e progressivamente elevada, e inicia-se a mineralização secundária, caracterizada por aumento no número,

tamanho e orientação dos cristais de hidroxiapatita. O controle fino da deposição de minerais na vesícula é um processo regulado pelos genes *ALPL* (codifica a TNAP, *tissue-nonspecific alkaline phosphatase*), *ENPP1* e *ANKH* (codifica a *progressive ankylosis protein homolog*, ANKH). Essa fase independe da atividade osteoblástica e, provavelmente, é um processo físico-químico de transporte dos minerais pela rede osteocítica, estendendo-se pelo osso. Portanto, os osteócitos e seus processos citoplasmáticos parecem essenciais para a fase de mineralização secundária que envolve o transporte de minerais sobre o osso. Nesse processo, as vesículas se rompem e os cristais se propagam ao longo das fibrilas de colágeno tipo 1, preenchendo as lacunas e espessando o mineral.

5. Conclusões

O fósforo é componente estrutural da hidroxiapatita e cofator funcional de alta relevância em bioenergética (ATP/ADP), sinalização celular pela fosforilação, ácidos nucleicos e tamponamento ácido-base.

A homeostase do fósforo resulta da integração intestino-osso-rim-paratireoide, regulada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, PTH e FGF23/Klotho, com reabsorção renal fina via NaPi-IIa e NaPi-IIc e controle ósseo.

A investigação dos distúrbios do fósforo, especialmente a hipofosfatemia, deve incluir: as dosagens séricas de fósforo, cálcio, fosfatase alcalina total e fração óssea, PTH, 25-OH vitamina D e $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, avaliação da taxa de filtração glomerular, além do cálculo da reabsorção tubular de fosfato (RTP) e do transporte máximo de fósforo corrigido pela taxa de filtração glomerular (TmP/TFGe), para definir se há perda renal ou se o problema é baixa oferta/absorção. Também é importante avaliar os níveis de FGF23 e realizar teste genético em quadros familiares ou persistentes, inexplicáveis por causas secundárias.

6. Referências

- Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024 Jan 31;39(2):190–201.
- Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2317–48.
- Wilson R, Mukherjee-Roy N, Gattineni J. The role of fibroblast growth factor 23 in regulation of phosphate balance. *Pediatric Nephrology*. 2024 Dec 14;39(12):3439–51.
- Knöpfel T, Pastor-Arroyo EM, Schnitzbauer U, Kratschmar DV, Odermatt A, Pellegrini G, *et al*. The intestinal phosphate transporter NaPi-IIb (Slc34a2) is required to protect bone during dietary phosphate restriction. *Sci Rep*. 2017 Sep 8;7(1):11018.
- Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and Regulation of Intestinal Phosphate Absorption. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2018. p. 1065–90.
- Chande S, Caballero D, Ho BB, Fetene J, Serna J, Pesta D, *et al*. Slc20a1/Pit1 and Slc20a2/Pit2 are essential for normal skeletal myofiber function and survival. *Sci Rep*. 2020 Feb 20;10(1):3069.
- Hernando N, Gagnon K, Lederer E. Phosphate Transport in Epithelial and Nonepithelial Tissue. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):1–35.

- Wagner CA, Egli-Spichtig D, Rubio-Aliaga I. Updates on renal phosphate transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2025 Jul;34(4):269–75.
- Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatric Nephrology*. 2019 Apr 23;34(4):549–59.
- Wagner CA. Pharmacology of Mammalian Na⁺-Dependent Transporters of Inorganic Phosphate. In 2023. p. 285–317.
- Levi M, Gratton E, Forster IC, Hernando N, Wagner CA, Biber J, *et al*. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Aug 5;15(8):482–500.
- Bacic D, LeHir M, Biber J, Kaissling B, Murer H, Wagner CA. The renal Na⁺/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor-mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):495–503.
- Küng CJ, Haykir B, Schnitzbauer U, Egli-Spichtig D, Hernando N, Wagner CA. Fibroblast growth factor 23 leads to endolysosomal routing of the renal phosphate cotransporters NaPi-IIa and NaPi-IIc in vivo. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2021 Dec 1;321(6):F785–98.
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013 Feb 10;75(1):503–33.
- Chen G, Liu Y, Goetz R, Fu L, Jayaraman S, Hu MC, *et al*. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature*. 2018 Jan 17;553(7689):461–6.
- Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010 Feb 1;61(1):91–104.
- Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb 4;15(2):109–20.
- Kamenický P, Briot K, Munns CF, Linglart A. X-linked hypophosphataemia. *The Lancet*. 2024 Aug;404(10455):887–901.
- Martin A, Liu S, David V, Li H, Karydis A, Feng JQ, *et al*. Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling. *The FASEB Journal*. 2011 Aug 20;25(8):2551–62.
- Sun Y, Weng Y, Zhang C, Liu Y, Kang C, Liu Z, *et al*. Glycosylation of Dentin Matrix Protein 1 is critical for osteogenesis. *Sci Rep*. 2015 Dec 4;5(1):17518.
- Lu Y, Yuan B, Qin C, Cao Z, Xie Y, Dallas SL, *et al*. The biological function of DMP-1 in osteocyte maturation is mediated by its 57-kDa c-terminal fragment. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011 Feb 1;26(2):331–40.
- Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol*. 2021 Feb;66(2):R23–32.
- Hasegawa T. Ultrastructure and biological function of matrix vesicles in bone mineralization. *Histochem Cell Biol*. 2018 Apr 6;149(4):289–304.
- Roberts F, Zhu D, Farquharson C, Macrae VE. ENPP1 in the Regulation of Mineralization and Beyond. *Trends Biochem Sci*. 2019 Jul;44(7):616–28.

- Nam HK, Liu J, Li Y, Kragor A, Hatch NE. Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase-1 (ENPP1) Protein Regulates Osteoblast Differentiation. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Nov;286(45):39059–71.
- Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jan 19;15(1):27–44.
- Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, *et al*. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019 Oct 16;10(1):4693.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365–408.
- Beck L, Beck-Cormier S. Extracellular phosphate sensing in mammals: what do we know? *J Mol Endocrinol*. 2020 Oct;65(3):R53–63.
- Bon N, Couasnay G, Bourguine A, Sourice S, Beck-Cormier S, Guicheux J, *et al*. Phosphate (Pi)-regulated heterodimerization of the high-affinity sodium-dependent Pi transporters PiT1/Slc20a1 and PiT2/Slc20a2 underlies extracellular Pi sensing independently of Pi uptake. *Journal of Biological Chemistry*. 2018 Feb;293(6):2102–14.
- Wild R, Gerasimaite R, Jung JY, Truffault V, Pavlovic I, Schmidt A, *et al*. Control of eukaryotic phosphate homeostasis by inositol polyphosphate sensor domains. *Science* (1979). 2016 May 20;352(6288):986–90.
- Zhou W, Simic P, Zhou IY, Caravan P, Vela Parada X, Wen D, *et al*. Kidney glycolysis serves as a mammalian phosphate sensor that maintains phosphate homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2023 Apr 17;133(8).
- Hasegawa T, Hongo H, Yamamoto T, Abe M, Yoshino H, Haraguchi-Kitakamae M, *et al*. Matrix Vesicle-Mediated Mineralization and Osteocytic Regulation of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 1;23(17):9941.
- Ansari S, de Wildt BWM, Vis MAM, de Korte CE, Ito K, Hofmann S, *et al*. Matrix Vesicles: Role in Bone Mineralization and Potential Use as Therapeutics. *Pharmaceuticals*. 2021 Mar 24;14(4):289.
- Boonrungsiman S, Gentleman E, Carzaniga R, Evans ND, McComb DW, Porter AE, *et al*. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012 Aug 28;109(35):14170–5.
- Corsi A, Xu T, Chen XD, Boyde A, Liang J, Mankani M, *et al*. Phenotypic Effects of Biglycan Deficiency Are Linked to Collagen Fibril Abnormalities, Are Synergized by Decorin Deficiency, and Mimic Ehlers-Danlos-Like Changes in Bone and Other Connective Tissues. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002 Jul 1;17(7):1180–9.
- Bourne LE, Wheeler-Jones CP, Orriss IR. Regulation of mineralisation in bone and vascular tissue: a comparative review. *Journal of Endocrinology*. 2021 Feb;248(2):R51–65.
- Plotkin LI, Bellido T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Oct 27;12(10):593–605.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. No organismo humano, o fósforo circulante mensurado em exames laboratoriais corresponde principalmente a:

- a) Fosfato orgânico incorporado a fosfolipídeos de membrana.
- b) Fósforo elementar livre no plasma, altamente reativo com oxigênio.
- c) Fosfato inorgânico (Pi), como fosfato livre no compartimento extracelular.
- d) Fosfato apenas na forma de hidroxiapatita no osso.

2. Sobre a absorção intestinal de fosfato (Pi), assinale a alternativa correta:

- a) Em dieta pobre em fósforo, predomina a via paracelular por difusão passiva.
- b) A via transcelular ativa é mediada por cotransportadores sódio-fosfato, com destaque para o NaPi-IIb (SLC34A2) em baixa oferta dietética.
- c) O transporte ativo intestinal é reduzido por acidose e calcitriol.
- d) Em dieta rica em fósforo, a via transcelular ativa aumenta por maior expressão do NaPi-IIb.

3. Em relação ao manuseio renal do fosfato e à ação hormonal, marque a alternativa correta:

- a) PTH e FGF23 aumentam a expressão de NaPi-IIa e NaPi-IIc, elevando a reabsorção proximal de fosfato.
- b) FGF23, ao se ligar ao complexo FGFR-Klotho, reduz NaPi-IIa/IIc e diminui 1 α -hidroxilase, reduzindo 1,25(OH) D vitamina D.
- c) PTH reduz a excreção urinária de fosfato e diminui a 1 α -hidroxilase.
- d) A queda da TFG aumenta o clearance de fósforo, reduzindo a fosfatemia.

CAPÍTULO 4

Homeostase do magnésio

Gabriela Furquim Werneck Campos

1. Introdução

O magnésio (Mg^{2+}) é o quarto mineral mais abundante no organismo e o segundo cátion intracelular mais prevalente. Apesar de sua importância, alterações em seus níveis são frequentemente subdiagnosticadas, especialmente em crianças, devido à apresentação clínica muitas vezes discreta. A razão para não receber a devida atenção é o fato de apresentar sintomatologia inespecífica até que os níveis estejam realmente baixos, além da falta de compreensão adequada da fisiologia do magnésio.

Este é um mineral essencial, envolvido em múltiplas funções biológicas, incluindo mediação de sinalização celular, síntese proteica, produção de energia e metabolismo ósseo, além de ser essencial para a integridade estrutural e para a atividade catalítica das DNA e RNA polimerases. Ainda, o Mg^{2+} é crucial para os mecanismos de reparo do DNA celular. Está envolvido na formação de ATP e na geração de AMP cíclico, atuando como cofator em mais de 600 enzimas, regulando diversas funções fundamentais, como contração muscular, mineralização óssea, condução neuromuscular, excitabilidade neuronal, controle glicêmico, contração miocárdica e pressão arterial.

A homeostase do magnésio em crianças e adolescentes é particularmente relevante, pois esse período da vida é marcado por rápido crescimento, desenvolvimento ósseo ativo e intensas demandas metabólicas.

Este capítulo aborda a fisiologia do magnésio (absorção, transporte e excreção), sua relação com o metabolismo ósseo e os principais distúrbios associados.

2. Regulação da homeostase do magnésio

Cerca de 99% do magnésio corporal está localizado no compartimento intracelular, armazenado principalmente nos ossos, músculos e tecidos moles. O tecido ósseo é o maior reservatório de magnésio, sendo que aproximadamente um terço está na superfície óssea e se relaciona com a concentração sérica. A concentração sérica normal de magnésio total varia entre 0,7-1,1 mmol/L, 1,4-2,2 mEq/L ou 1,7-2,6 mg/dL. Do magnésio circulante: aproximadamente 60% estão presentes na forma ionizada e livre, biologicamente ativa e fundamental para suas funções fisiológicas; cerca de 10% encontram-se complexados a ânions séricos, enquanto 30% estão ligados à albumina.

A distribuição do magnésio no organismo é regulada por proteínas, como a albumina e outras proteínas ligadoras de magnésio, que desempenham papel essencial na manutenção da homeostase desse mineral. Além disso, os níveis intracelulares de magnésio são rigorosamente controlados por transportadores, bombas e canais específicos localizados nas membranas celulares, garantindo o equilíbrio necessário para a função celular adequada.

3. Absorção intestinal

Do magnésio ingerido, cerca de um terço é absorvido, e aproximadamente a mesma quantidade é excretada na urina para manter o equilíbrio metabólico. A absorção intestinal ocorre por meio de duas vias: uma via transcelular saturável e outra via paracelular passiva e não saturável. A maior parte do magnésio é absorvida no intestino delgado e, em menor proporção, no cólon. A absorção intestinal de magnésio pode variar entre cerca de 25% em dietas ricas nesse mineral a até aproximadamente 75% em dietas com baixa ingestão de magnésio. A maior parte da absorção, cerca de 80-90%, se dá pela via paracelular, que é a preferencial nos casos de ingestão oral de magnésio elevada. Essa via é regulada por proteínas que compõem as *tight junctions*, incluindo claudinas, ocludinas e tricelulinas. O transporte depende do gradiente elétrico transepitelial, que é de aproximadamente +5 mV no lúmen em relação ao sangue. Além disso, as concentrações luminais de magnésio variam entre 1,0 e 5,0 mmol/L, em contraste com as concentrações séricas, que ficam entre 0,70 e 1,10 mmol/L, o que estabelece um gradiente químico transepitelial favorável à absorção.

Quando a ingestão dietética de magnésio é de normal a baixa, a absorção passa a depender mais do transporte ativo transcelular no intestino grosso, mediada pelos canais catiônicos da família *transient receptor potential melastatin* (TRPM), especificamente TRPM6 e TRPM7. O TRPM6 é presente principalmente nos túbulos renais e células intestinais, e é o principal responsável pela regulação do magnésio corporal total. Mutações no TRPM6 causam hipomagnesemia com hipocalciúria secundária, devido à absorção intestinal prejudicada de magnésio. O TRPM7 é o canal mais seletivo para o magnésio, e é mais difusamente distribuído no organismo, tendo sido identificado no coração, vasos sanguíneos, pulmões, fígado, cérebro, intestino e baço.

4. Reabsorção renal

Em condições normais, 96% do magnésio filtrado é reabsorvido nos túbulos renais por meio de diversos processos de transporte coordenados.

Aproximadamente 10% a 30% do magnésio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal, por via preferencialmente paracelular, favorecida por um gradiente químico gerado pelo transporte de água impulsionado pelo gradiente de sódio, o que aumenta a concentração de magnésio no lúmen e a diferença de potencial lúmen-positivo.

Na alça de Henle, aproximadamente 40% a 70% do magnésio filtrado é reabsorvido por via paracelular, processo que depende de duas condições fundamentais: a geração de um potencial transepitelial lúmen-positivo e a permeabilidade paracelular a cátions divalentes. Esse gradiente elétrico resulta principalmente da ação do cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2), que internaliza sódio, potássio e cloro pela membrana luminal. O sódio é então extruído pela Na⁺/K⁺-ATPase basolateral, enquanto o potássio é reciclado de volta ao lúmen pelo canal ROMK, e o cloro deixa a célula por canais basolaterais específicos. Esse fluxo iônico contínuo gera o potencial elétrico lúmen-positivo, que impulsiona a passagem paracelular de magnésio e cálcio pelas *tight junctions*, nas quais as claudinas-16 e -19 exercem papel central. O receptor sensor de cálcio (CaSR) modula negativamente esse mecanismo, reduzindo a reabsorção de magnésio ao inibir canais de potássio apicais e, indiretamente, o transporte pelo NKCC2. Alterações genéticas em transportadores (NKCC2, ROMK, canais de cloro) ou em proteínas de junção (CLDN16, CLDN19, CLDN10) podem comprometer esse processo, resultando em distúrbios da excreção de magnésio, hipomagnesemia ou hipermagnesemia, além de risco aumentado de nefrocalcinose.

No túbulo contornado distal (TCD) ocorre a reabsorção dos 5-10% finais do magnésio filtrado, principalmente por transporte transcelular ativo mediado pelo canal TRPM6. A entrada de Mg^{2+} depende do potencial de membrana, mantido pelo canal de potássio dependente de voltagem $Kv1.1$, codificado pelo gene *KCNA1*, que se localiza com TRPM6, formando homotetrâmeros e favorecendo a absorção. O canal basolateral de potássio *Kir4.1* e a subunidade γ da Na^+/K^+ -ATPase geram o gradiente de sódio necessário para o funcionamento do cotransportador Na^+-Cl^- sensível a tiazídicos (NCC), cuja atividade também contribui para a reabsorção de magnésio. A expressão apical de TRPM6 é regulada pelo fator de crescimento epidérmico (EGF) e seu receptor (EGFR) na membrana basolateral; a ativação do receptor desencadeia uma via de tirosina quinases, promovendo o tráfego vesicular e a redistribuição de TRPM6 para a membrana apical. Mutações de perda de função em TRPM6 resultam na hipomagnesemia familiar grave (HSH), enquanto alterações em *KCNA1* provocam hipomagnesemia autossômica dominante isolada. O magnésio absorvido é transportado para o sangue principalmente pelo intercambiador magnésio/sódio SLC41A1 na membrana basolateral.

5. Magnésio e metabolismo ósseo

Aproximadamente 50-60% do magnésio corporal total está armazenado nos ossos. As concentrações séricas de Mg^{2+} mantêm relação direta com o metabolismo ósseo, uma vez que o magnésio presente na superfície óssea é continuamente trocado com o Mg^{2+} circulante. Nos ossos, os íons Mg^{2+} se ligam à superfície dos cristais de hidroxiapatita, que são formados principalmente por fosfato inorgânico (Pi) e cálcio (Ca^{2+}). Nessa estrutura, o magnésio aumenta a solubilidade dos minerais, influenciando o tamanho e a formação dos cristais. Na deficiência de Mg^{2+} , esses cristais tendem a ser maiores, o que resulta em ossos mais frágeis e suscetíveis a fraturas. Além disso, o magnésio estimula a proliferação de osteoblastos, de modo que sua carência pode levar à redução da formação óssea.

A relação entre magnésio e paratormônio (PTH) é complexa e semelhante à do cálcio. Concentrações elevadas de magnésio sérico inibem a secreção de PTH por meio da ativação do CaSR nas células principais da paratireoide, enquanto níveis baixos tendem a estimulá-la. O magnésio é necessário para a atividade da adenilato ciclase e a produção de cAMP, fundamentais tanto para a secreção quanto para a ação periférica do PTH. Na hipomagnesemia grave, a redução do cAMP pode resultar em queda da secreção hormonal do PTH e resistência periférica. Além disso, a deficiência acentuada de magnésio pode paradoxalmente bloquear a liberação de PTH por ativação aberrante do CaSR, contribuindo para hipocalcemia. Foi sugerido que o mecanismo desse efeito resulte da ativação das subunidades α das proteínas G do receptor sensor de cálcio, simulando a ativação do receptor e inibindo, dessa maneira, a secreção de PTH. Além disso, a hipomagnesemia grave não apenas compromete a liberação de PTH pelas glândulas paratireoides em resposta à hipocalcemia, como também impede a responsividade do osso à reabsorção óssea mediada pelo PTH. Frequentemente, a hipomagnesemia também se associa à depleção de cálcio, o que compromete simultaneamente a secreção de PTH e a resposta óssea à sua ação.

Em condições fisiológicas, o PTH estimula a reabsorção renal de magnésio no túbulo contorcido distal, aumenta sua absorção intestinal e mobiliza o mineral a partir do osso. O calcitriol, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de Mg^{2+} ao induzir a expressão dos transportadores TRPM6. Além disso, o magnésio atua sinergicamente com micronutrientes como cálcio, vitamina D, vitamina K, zinco, ferro e vitamina B6, reforçando sua importância na manutenção da saúde óssea e em desfechos metabólicos favoráveis, inclusive durante a gestação.

6. Necessidades e fontes diárias de magnésio na infância

Aproximadamente 10% da necessidade diária de magnésio é proveniente da água. Os vegetais verdes, as nozes, as sementes e os cereais não processados são fontes particularmente ricas de magnésio. Além disso, o mineral também pode ser encontrado em frutas, peixes, carnes e produtos lácteos.

Os valores de referência para a ingestão de magnésio em crianças são definidos de acordo com a idade, o sexo e as demandas fisiológicas relacionadas ao crescimento e ao metabolismo. Essas recomendações, estratificadas pelo *Institute of Medicine* (IOM), baseiam-se em estudos de balanço metabólico e em dados observacionais que sustentam sua aplicabilidade clínica. O quadro 1, a seguir, resume as recomendações de ingestão diária de magnésio por faixa etária.

Faixa etária	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)
1-3 anos	55-80	70-100
4-8 anos	110	130
9-13 anos	—	240
14-18 anos (fem.)	—	360
14-18 anos (masc.)	—	410

Quadro 1. Necessidades diárias de magnésio por faixa etária (adaptada de Griffin, Abrams e Dong).

Abreviações: EAR = *Estimated Average Requirement* (necessidade média estimada); RDA = *Recommended Dietary Allowance* (ingestão dietética recomendada).

7. Distúrbios do magnésio

7.1. Hipermagnesemia

A hipermagnesemia é menos frequentemente detectada na prática clínica, e associa-se, principalmente, à ingestão excessiva e secundária a medicações ou doses excessivas de reposição, como na pré-eclâmpsia. Entre as medicações, pode-se citar os antiácidos, laxantes e enemas que contêm magnésio. Clinicamente, associa-se a náuseas, vômitos, retenção urinária, comprometimento neurológico, sonolência, depressão respiratória, hipotensão e alterações no eletrocardiograma, como prolongamento dos intervalos QRS, PR e QT. Em níveis mais elevados podem ocorrer assistolia, paralisia respiratória, choque e coma.

7.2. Hipomagnesemia

Nos últimos anos, o interesse clínico pelo magnésio tem aumentado à medida que evidências crescentes apontam para a associação entre baixos níveis séricos e diversas condições clínicas, incluindo migrânea, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, arritmias cardíacas, osteoporose, imunidade e pré-eclâmpsia.

A hipomagnesemia pode ocorrer por prejuízo na absorção intestinal de magnésio, redistribuição corporal ou aumento da excreção renal. A avaliação simultânea de magnésio sérico e urinário pode ajudar a diferenciar a causa da hipomagnesemia. Os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos, como sintomas depressivos, fadiga, espasmos musculares, parestesias, tremores e fraqueza muscular, o que pode levar anos até que o diagnóstico seja realizado. A hipomagnesemia grave pode ocasionar convulsões, tetanias e arritmias cardíacas. Laboratorialmente, pode coexistir com hipocalcemia e hipocalemia. No quadro 2 encontram-se as principais causas genéticas e adquiridas de hipomagnesemia.

Ingestão diminuída
Consumo dietético reduzido Dependência de álcool Nutrição parenteral
Alteração na redistribuição corporal
Síndrome de realimentação (<i>Refeeding Syndrome</i>) Síndrome do osso faminto (<i>Hungry Bone Syndrome</i>) Tratamento de cetoacidose diabética Pancreatite aguda
Perdas gastrointestinais
Diarreia e vômitos Fístulas Má-absorção Ressecção intestinal Medicações: inibidores da bomba de prótons (IBPs)
Perdas renais
Síndrome de Bartter: mutações em NKCC2 (tipo I), ROMK (tipo II), CIC-Kb (tipo III) ou CaSR (tipo V) Hipomagnesemia dominante: mutações em FXD2, HNF1B ou CNNM2 Hipomagnesemia isolada dominante: mutações em Kv1.1 Hipomagnesemia isolada recessiva: mutações em pro-EGF Síndrome de Gitelman: mutações em NCC Síndrome EAST/SeSAME: mutações em Kir4.1
Continua na próxima página

Perdas renais
<p>Hipomagneosemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose: mutações em claudina-16 e claudina-19</p> <p>Hipomagneosemia hereditária severa com hipocalcemia: mutações em TRPM6</p> <p>Medicações: antagonistas do receptor de EGF, diuréticos tiazídicos, furosemida, aminoglicosídeos, anfotericina B, cisplatina, pentamidina, tacrolimus, ciclosporina</p>

Quadro 2. Causas de hipomagneosemia (adaptado de Morrison, 2023).

8. Conclusão

O entendimento da fisiologia do magnésio, desde sua absorção intestinal e redistribuição corporal até a excreção renal, é essencial para a prática clínica pediátrica. Alterações nos níveis séricos, como hipomagneosemia ou hipermagneosemia, podem gerar consequências significativas para o metabolismo ósseo, a função neuromuscular e a homeostase endócrina. Assim, conhecer os mecanismos regulatórios do magnésio permite uma avaliação precisa, prevenção de complicações e manejo adequado, reforçando a importância desse mineral para o crescimento e a saúde integral das crianças e adolescentes.

9. Referências

- Sperling MA, editor. *Sperling's Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagneosemia. *Med Sci (Basel)*. 2019 Apr 4;7(4):56. doi:10.3390/medsci7040056.
- Morrison AR. Magnesium Homeostasis: Lessons from Human Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Jul 1;18(7):969-78. doi:10.2215/CJN.000000000000103. PMID:36723340; PMCID:PMC10356123.
- Dudziak P, Golińska M, Łyko M, *et al*. Magnesium Homeostasis and Implications for Human Health: A Review of the Literature. *Quality Sport*. 2025;38:57768. eISSN 2450-3118.
- Hindawi International Journal of Endocrinology Volume 2018, Article ID 9041694, 17 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>.
- Fatima G, Dzapina A, Alhmadi HB, *et al*. Magnesium Matters: A Comprehensive Review of Its Vital Role in Health and Diseases. *Cureus*. 2024 Oct 13;16(10):e71392. doi:10.7759/cureus.71392.
- Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(12):1965-75. doi:10.1093/ndt/gfae134.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1257-72. doi:10.2215/CJN.09750913.
- Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagneosemia. *Med Sci (Basel)*. 2019 Apr 4;7(4):56. doi: 10.3390/medsci7040056. PMID: 30987399; PMCID: PMC6524065.

- Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab.* 1993;19(3):210-7.
- Allgrove J, Shaw NJ, editors. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents.* 2nd ed. Endocr Dev. Basel: Karger; 2015. vol 28. doi:10.1159/000380990.
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015 Jan;95(1):1-46. doi:10.1152/physrev.00012.2014. PMID:25540137.
- Molina PE. *Fisiologia endócrina.* 5ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2021.
- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients.* 2015;7(9):8199-226. doi:10.3390/nu7095388.
- Institute of Medicine (US). *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington (DC): National Academies Press; 1997. doi:10.17226/5776.
- Griffin IJ, Lynch MF, Hawthorne KM, *et al.* Magnesium Retention in 12 to 48 Month-Old Children. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(2):349-55. doi:10.1080/07315724.2008.10719711.
- Abrams SA, Chen Z, Hawthorne KM. Magnesium Metabolism in 4-Year-Old to 8-Year-Old Children. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):118-22. doi:10.1002/jbmr.2021.
- Dong Y, Chen L, Gutin B, *et al.* Magnesium Intake, C-Reactive Protein, and Muscle Mass in Adolescents. *Nutrients.* 2022;14(14):2882. doi:10.3390/nu14142882.
- Guimarães R, Andrade FCD, Costa GNO, *et al.* Setting References for Daily Intake of Micronutrients: A Study on Magnesium. *Nutrition.* 2023;106:111903. doi:10.1016/j.nut.2022.111903.
- Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:9041694. doi:10.1155/2018/9041694. PMID:29849626; PMCID:PMC5926493.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Sobre a fisiologia/transportes do magnésio, assinale a alternativa correta:

- a) No intestino, a via transcelular predomina quando a oferta dietética é alta.
- b) Na alça espessa de Henle, a reabsorção de Mg^{2+} é predominantemente transcelular via TRPM6.
- c) No túbulo contornado distal, o TRPM6 é crucial para a reabsorção transcelular de Mg^{2+} .
- d) A ativação do CaSR na alça espessa aumenta a reabsorção de Mg^{2+} .

2. Sobre a reabsorção tubular do magnésio, assinale a alternativa correta:

- a) No túbulo proximal, 60-70% do Mg^{2+} é reabsorvido de forma transcelular via TRPM6.
- b) Na alça espessa de Henle, o potencial lúmen-positivo gerado por NKCC2/ROMK favorece a reabsorção paracelular via claudinas-16/19; a ativação do CaSR tende a reduzir essa reabsorção.
- c) No túbulo contorcido distal, a reabsorção é predominantemente paracelular regulada por claudina-19.
- d) A sinalização do EGF/EGFR inibe o TRPM6, diminuindo a reabsorção no TCD.

3. Sobre o papel do magnésio no metabolismo ósseo, assinale a alternativa correta:

- a) Na deficiência de Mg^{2+} , aumenta a solubilidade mineral, formam-se cristais menores e o osso torna-se mais resistente.
- b) Cerca de 50-60% do Mg corporal está no osso; na deficiência, os cristais de hidroxiapatita tendem a aumentar de tamanho, tornando o osso mais frágil, e há redução da proliferação osteoblástica.
- c) Embora o Mg^{2+} atue como cofator sistêmico, seu papel na matriz óssea seria irrelevante, não modificando a solubilidade nem a morfologia dos cristais de hidroxiapatita; a fragilidade óssea na hipomagnesemia decorreria exclusivamente da hipocalcemia secundária.
- d) A hipomagnesemia grave aumenta o cAMP nas paratireoides e potencializa a ação do PTH sobre o osso.

CAPÍTULO 5

Vitamina D

Vanessa Radonsky e Marise Lazaretti-Castro

1. Introdução

A vitamina D é um esteroide lipossolúvel precursor do hormônio calcitriol, um importante regulador do metabolismo ósseo e da homeostase mineral. O calcitriol atua aumentando a absorção de cálcio e fósforo no intestino, sendo fundamental para uma boa saúde óssea em crianças e adolescentes. Além deste reconhecido efeito musculoesquelético, diversos estudos têm associado a deficiência de vitamina D com o aumento do risco de várias doenças, incluindo metabólica, cardiovascular, autoimune e infecciosa.

2. Metabolismo da vitamina D

A principal fonte de vitamina D é a síntese cutânea, que ocorre a partir do 7-deidrocolesterol após a exposição à radiação ultravioleta B. Uma parcela muito pequena pode ser obtida por alimentos, como ovos, leite e peixes gordurosos. A forma de origem animal é chamada de colecalciferol, ou vitamina D₃. Alguns vegetais, como cogumelos irradiados, também podem conter vitamina D₂ (ergocalciferol). Ambas essas moléculas podem ser utilizadas como suplemento, embora em nosso país tenhamos apenas a vitamina D₃. As duas participam das mesmas etapas metabólicas até se tornarem ativas, embora a vitamina D₂ tenha uma meia-vida um pouco menor do que a vitamina D₃. Quando entram na circulação sanguínea, são transportadas ligadas a uma proteína carreadora específica (*Vitamin D Binding Protein* — DBP). Ao passar pelo fígado, recebem uma primeira hidroxilação, por meio da ação da enzima 25-hidroxilase (CYP2R1), dando origem ao 25-hidroxivitamina D, também chamado de calcifediol (25OHD). O restante da vitamina D não hidroxilada acaba sendo depositado no tecido adiposo, portanto, sua principal forma circulante é a 25OHD, cuja concentração vem sendo utilizada para avaliação do *status* de vitamina D.

Para se transformar no hormônio ativo, a 25OHD necessita de uma segunda hidroxilação, catalisada pela enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1), gerando a 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], também reconhecida como calcitriol, que é a forma biologicamente ativa da vitamina D. Circula em concentrações sanguíneas muito baixas, na ordem picomolar, proveniente predominantemente da síntese renal. Nesse órgão, a atividade da CYP27B1 é regulada por fatores como o hormônio paratireoideiano (PTH), cálcio, fósforo, FGF-23 e calcitriol, permitindo ajuste fino da produção de 1,25(OH)₂D, conforme as necessidades fisiológicas.

Cerca de 90% das moléculas de vitamina D circulam ligadas à DBP e, em menor proporção, à albumina. Menos de 1% da vitamina D circula livremente. Em tecidos como túbulos renais, placenta e paratireoide, os metabolitos da vitamina D acoplados à DBP podem ser internalizados por endocitose pelas moléculas de megalina e cubilina, presentes em suas membranas celulares. Acredita-se que, nos outros tecidos, apenas a fração livre seja capaz de atravessar a membrana celular. A ação do calcitriol ocorre por meio de sua ligação ao receptor de vitamina D (VDR), que é expresso em vários tecidos e responsável

pela medição dos efeitos genômicos e não genômicos, regulando sua expressão gênica envolvida na absorção de cálcio e fósforo intestinal, reabsorção de cálcio renal, regulação do sistema imune, remodelamento ósseo e diferenciação celular.

3. Fatores de risco para deficiência de vitamina D

Diversas doenças de base, características físicas ou do estilo de vida podem interferir na formação e ou metabolização da vitamina D (quadro 1).

Produção insuficiente ou ação (cutânea, hepática ou renal).	Sequestro, degradação ou consumo aumentado.	Absorção intestinal reduzida.
Pele escura.	Obesidade.	Drogas: orlistate, colestiramina.
Barreira física (vestimenta, bloqueador solar e vidro).	Hiperparatireoidismo primário.	Cirurgia bariátrica.
Restrição à exposição solar (gestação, câncer de pele, pós-transplante, LES).	Inflamação (LES, AR, DPOC, asma, intestinal).	Pancreatectomia, ressecções intestinais.
Cirrose (25-hidroxilação reduzida).	Drogas: anticonvulsivantes, cetoconazol, isoniazida, antirretrovirais (efavirenz, tenofovir).	Má-absorção: doenças intestinais, doença celíaca, fibrose cística, insuficiência pancreática.
DRC, raquitismo D-dependente tipos 1 e 2.		

Quadro 1. Situações de maior risco para deficiência de vitamina D (adaptado de Moreira C, *et al.* 2020).

4. Deficiência de vitamina D e suas repercussões clínicas

Segundo as diretrizes e o consenso de sociedades médicas internacionais atuais, a deficiência de vitamina D é diagnosticada com base nos níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Especificamente, a deficiência é definida por concentrações abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), e considerada grave se os níveis caírem para menos de 12 ng/mL (30 nmol/L), o que está associado a um risco elevado de raquitismo e osteomalácia. Evidências recentes, incluindo metanálises, mostram que, para crianças saudáveis com ingestão adequada de cálcio, o risco de raquitismo é mínimo quando os níveis de 25(OH)D estão acima de 12 ng/mL. Isso reforça que manter os níveis acima de 20 ng/mL é suficiente para prevenir doenças ósseas carenciais em crianças, desde que a ingestão de cálcio seja suficiente.

Para crianças com fatores de risco ou doenças associadas à deficiência de vitamina D (como má-absorção, uso de anticonvulsivantes, doenças renais ou hepáticas, pigmentação aumentada da pele, baixa exposição solar), recomenda-se manter níveis de 25(OH)D iguais ou superiores a 30 ng/mL (75 nmol/L). O acompanhamento laboratorial periódico é indicado nesses grupos para garantir a manutenção dos níveis adequados e prevenir complicações ósseas.

Quanto à ingestão diária de cálcio para prevenção do raquitismo nutricional, as recomendações atuais indicam 200 a 260 mg/dia no primeiro ano de vida e 300 a 500 mg/dia após os 12 meses. A adequada ingestão de cálcio é fundamental, pois a deficiência de cálcio pode potencializar o risco de raquitismo mesmo em crianças com níveis limítrofes de vitamina D.

O raquitismo nutricional na faixa pediátrica é caracterizado por mineralização deficiente da placa de crescimento, levando a deformidades ósseas, atraso no crescimento, podendo causar hipocalcemias graves, levando a convulsões e insuficiência cardíaca em lactentes. Os sinais clínicos mais comuns incluem alargamento dos punhos, tornozelos e joelhos, arqueamento das pernas (genu varo ou valgo), atraso na marcha, craniotabes, atraso no fechamento da fontanela, rosário raquítico e, em lactentes, hipotonia e estagnação do crescimento.

A deficiência grave de vitamina D como causa de raquitismo é rara em nosso meio, mas chega a atingir entre 1% e 5% das crianças e adolescentes. Entretanto, tem alta prevalência em países de clima temperado, onde não são seguidas as políticas de suplementação obrigatória nos primeiros anos de vida. No Brasil, deficiências nutricionais graves causando o raquitismo podem ser vistas em situações especiais, quando a suplementação não está sendo realizada de maneira correta e a exposição solar é limitada (crianças com condições associadas), especialmente quando acompanhada de baixa ingestão de cálcio.

O diagnóstico é baseado em história clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Os achados bioquímicos típicos incluem elevação da fosfatase alcalina, hiperparatireoidismo secundário, hipocalcemia, hipofosfatemia e níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D (iguais ou inferiores a 12 ng/mL). Os exames radiográficos mostram alargamento epifisário e deformidade dos ossos longos. A diferenciação entre raquitismo nutricional e formas hereditárias requer investigação adicional, especialmente em casos refratários ao tratamento convencional.

5. Prevalência de deficiência de vitamina D na faixa etária pediátrica

A prevalência de deficiência de vitamina D pode variar consideravelmente entre os diversos países. Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência de deficiência de vitamina D em crianças de 1 a 11 anos é de 18%, considerando nível sérico de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL, sendo encontrada deficiência grave de vitamina D (25(OH)D < 12 ng/mL) em 1% dessa população. Na Itália, a prevalência de deficiência de vitamina D é de aproximadamente 50%, chegando a 12% de deficiência grave.

No Brasil, avaliamos um número expressivo de dosagens de 25(OH) D de amostras de sangue de crianças e adolescentes de 0 a 18 anos, provenientes de um banco de dados de um grande laboratório de saúde suplementar, coletadas entre janeiro de 2014 e outubro de 2018, em 6 latitudes diferentes. Com isso, foi possível avaliar a prevalência de deficiência vitamina D em relação à idade, latitude e sazonalidade em ambos os sexos (figura 8). Entre os adolescentes, a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 20,1% no sexo feminino e de 16,8% no sexo masculino. Ao avaliarmos as adolescentes do sexo feminino nos meses de inverno e nas latitudes mais ao sul, encontramos uma prevalência de deficiência de vitamina D em 36% das amostras, sendo que 5% apresentavam níveis de 25(OH)D inferiores a 12ng/mL.

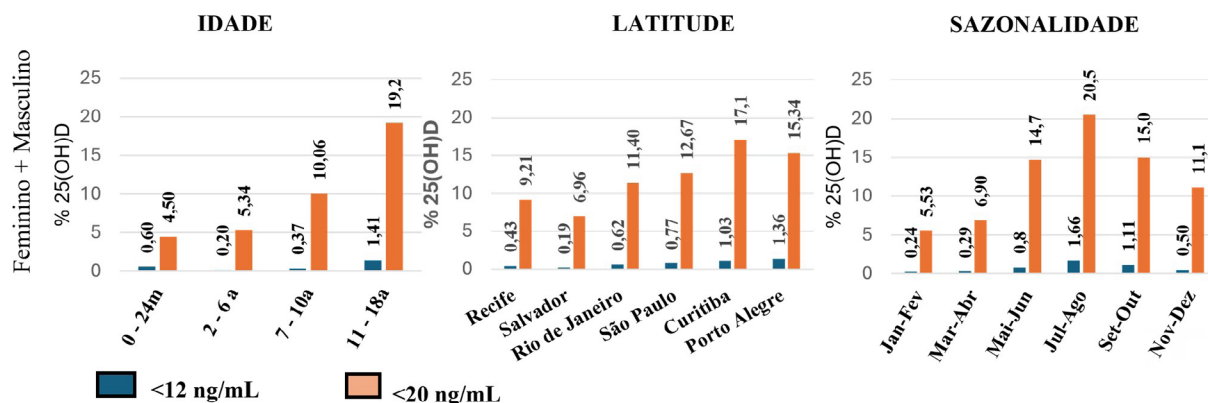


Figura 1. Distribuição gráfica da prevalência de deficiência de 25(OH)D (barras cor laranja) e deficiência grave (barras cor azul), separada por idade, latitude e sazonalidade (adaptado de Radonsky V, *et al.*, 2024).

6. Tratamento da hipovitaminose D

O tratamento da hipovitaminose D com colecalciferol deve ser realizado em todos os indivíduos com deficiência de vitamina D, independentemente de sintomas. Para isso, existem várias recomendações que podem variar de acordo com sociedade médica (quadro 2).

Diretriz Endocrine Society		Consenso global de prevenção do raquitismo nutricional		Academia Americana de Pediatria	
Idade	Dose diária	Idade	Dose diária	Idade	Dose diária
< 1 ano	2.000UI (6 semanas)	<1 ano	2.000UI (12 semanas)	<1 mês	1.000UI (8 a 12 semanas)
1 a 18 anos	2.000UI (6 semanas)	1 a 12 anos	3.000 a 6.000UI (12 semanas)	1 a 12 meses	1.000 a 5.000UI (8 a 12 semanas)
		>12 anos	6.000UI/d (12 semanas)	>12 meses	5.000UI (8 a 12 semanas)
idade	Dose semanal	Idade	Dose semanaL	Idade	Dose semanal
Todas as idades	50.000UI (6 semanas)	Todas as idades	Não há recomendação	Todas as idades	Não há recomendação

Quadro 2. Recomendações da dose de Vitamina D3 (colecalciferol) e duração do tratamento da deficiência, de acordo com a faixa etária (adaptado de Holick MF, *et al.*, 2011; Munns CF, *et al.* 2016; e Misra M, *et al.*, 2008).

7. Prevenção de deficiência de vitamina D

No Brasil, assim como em diversos países, é obrigatória a suplementação com vitamina D₃ no primeiro ano de vida, na dose de 400 UI/dia, para a prevenção de raquitismo nutricional, sem a necessidade de dosagem da 25OHD sanguínea. Além disso, a nova diretriz da Sociedade Americana de Endocrinologia (*Endocrine Society*) estendeu a recomendação de suplementação empírica para crianças e adolescentes saudáveis entre 1 e 18 anos, que pode ser feita pela ingestão de alimentos fortificados, formulações vitamínicas e/ou suplementos de vitamina D. As doses dos estudos incluídos na revisão sistemática variaram entre 300 e 2.000 UI por dia, com uma média ponderada estimada de 1.200 UI por dia para a prevenção de raquitismo nutricional e redução de infecções. Isso vem ao encontro de outros estudos, que recomendam a suplementação com pelo menos 600 UI de colecalciferol após 1 ano de idade (quadro 3). As diretrizes americanas recomendam que, em crianças e adolescentes saudáveis, a suplementação pode ser feita sem a necessidade de dosagem da 25OHD. Entretanto, reforça que, para crianças e adolescentes com doenças associadas ou com fatores de risco para deficiência de vitamina D, as doses de suplementação podem ser superiores às recomendações usuais e devem ser monitoradas com concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D.

Uma alternativa eficaz para crianças e adolescentes acima de 11 anos com doença hepática, síndromes de má-absorção, obesidade ou necessidade de correção mais rápida do status de vitamina D é o uso de calcifediol (25-hidroxivitamina D) em dose de 10 microgramas por dia. O calcifediol apresenta vantagens farmacocinéticas relevantes: não depende da hidroxilação hepática, possui maior biodisponibilidade sanguínea e, por ser mais hidrofílico, sua absorção intestinal depende menos da formação de micelas e da presença de ácidos biliares, o que favorece sua utilização em situações de má-absorção de gordura ou disfunção hepática.

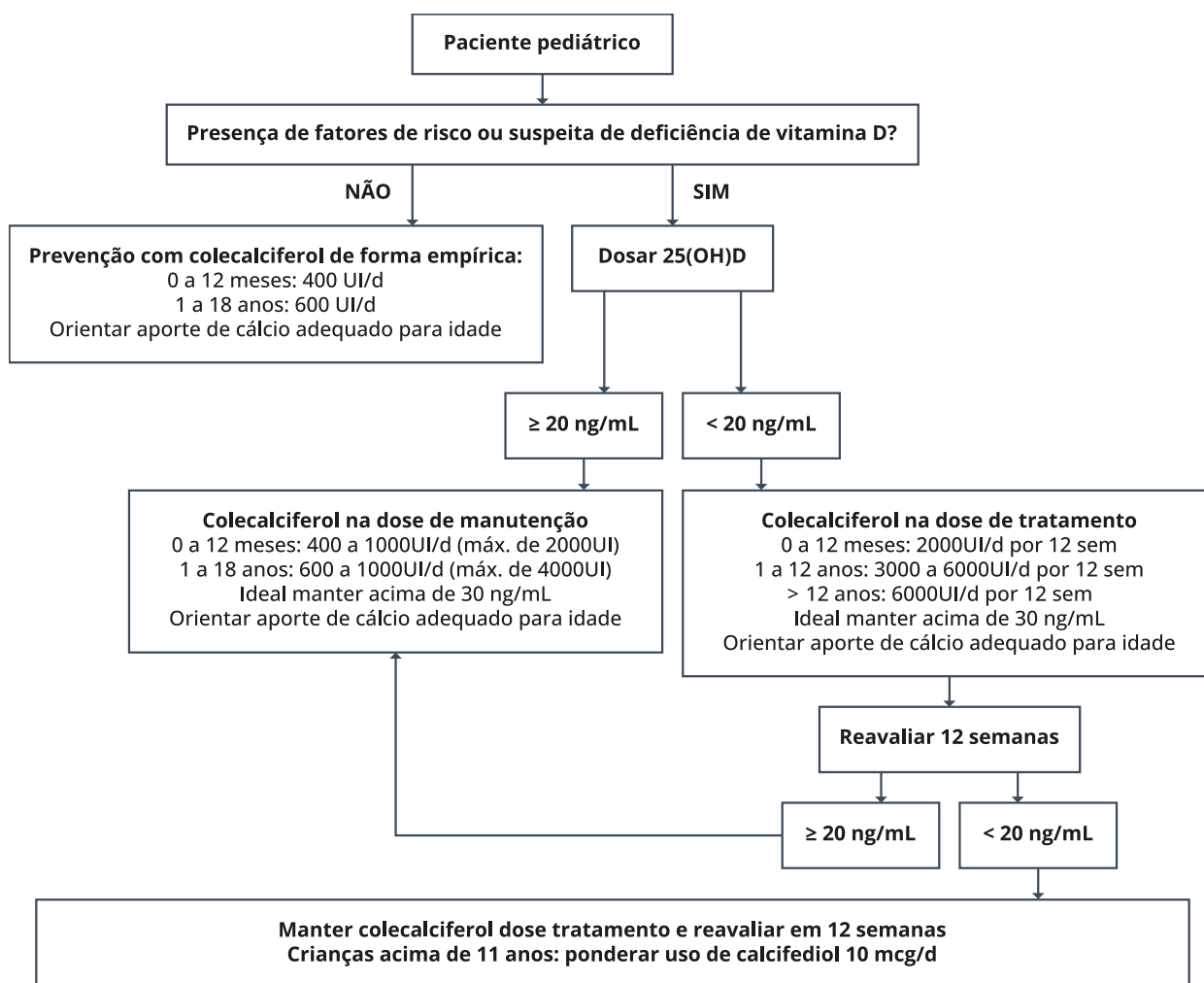
Idade	Vitamina D ₃ UI/dia		Indivíduos com fatores de risco para deficiência de vitamina D Vitamina D ₃ UI/dia	
	Recomendação	Dose máxima	Recomendação	Dose máxima
0 a 6 meses	400UI	1.000UI	400 — 1.000UI	2.000UI
6 a 12 meses	400UI	1.500UI	400 — 1.000UI	2.000UI
1 a 3 anos	600UI	2.500UI	600 — 1.000UI	4.000UI
4 a 8 anos	600UI	2.500UI	600 — 1.000UI	4.000UI
9 a 18 anos	600UI	3.000UI	600 — 1.000UI	4.000UI

Quadro 3. Doses de vitamina D₃ (colecalciferol) recomendadas para manutenção de acordo com a faixa etária e condições de risco (adaptado de Holick MF, *et al.*, 2011).

8. Conclusão

A manutenção de níveis adequados de vitamina D em indivíduos da faixa etária pediátrica é essencial para prevenir doenças esqueléticas, como o raquitismo nutricional, e pode também contribuir para a redução da incidência de condições extra esqueléticas, como infecções respiratórias. Portanto, é importante assegurar uma suplementação adequada, conforme as necessidades individuais de cada criança ou adolescente.

9. Fluxograma



10. Referências

- Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Mar 28;31(3):247–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>.
- Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. Reply to “The emerging evidence for non-skeletal health benefits of vitamin D supplementation in adults.” *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2022 May;18(5):324. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00647-w>.
- Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, *et al.* Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens,

- and Hows. *Endocr Rev* [Internet]. 2024 Apr 27;45(5):625–54. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-pdf/45/5/625/59102512/bnae009.pdf>.
- Young K, Beggs MR, Grimbly C, Alexander RT. Regulation of 1 and 24 hydroxylation of vitamin D metabolites in the proximal tubule. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 2022 Jul;247(13):1103–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/15353702221091982>.
 - Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Apr;16(4):234–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0312-5>.
 - Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, *et al.* Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 30;15(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15030695>.
 - Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, *et al.* Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Aug;64(4):462–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000258>.
 - Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, *et al.* Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2018 May 8;44(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>.
 - 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* [Internet]. 2016 Feb;101(2):394–415. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2175>.
 - Rios-Leyvraz M, Thacher TD, Dabas A, Elsedfy HH, Baroncelli GI, Cashman KD. Serum 25-hydroxyvitamin D threshold and risk of rickets in young children: a systematic review and individual participant data meta-analysis to inform the development of dietary requirements for vitamin D. *Eur J Nutr* [Internet]. 2024 Apr;63(3):673–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-023-03299-2>.
 - Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Dec 21;3:17101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.101>.
 - Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020 Oct;152(4):356–67. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1961_19.
 - Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* [Internet]. 2009 Nov;124(5):1404–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2041>.
 - Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, *et al.* Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013 Dec;172(12):1607–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2119-z>.

- Radonsky V, Lazaretti-Castro M, Chiamolera MI, Biscolla RPM, Lima Junior JV, Vieira JGH, *et al.* Alert for the high prevalence of vitamin D deficiency in adolescents in a large Brazilian sample. *J Pediatr* [Internet]. 2024 Mar 7;100(4):360–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2024.01.003>.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipovitaminose D em pediatria: diagnóstico, tratamento e prevenção. 04 de novembro de 2024. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/11/DC_HipovitD_diagn-tratam-prevenç_Atualiz.pdf.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Aug;122(2):398–417. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1894>.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Internet]. Vol. 96, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. p. 1911–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, *et al.* Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2024 Jul 12;109(8):1907–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae290>.
- Jodar E, Campusano C, de Jongh RT, Holick MF. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur J Nutr* [Internet]. 2023 Jun;62(4):1579–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-023-03103-1>.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Sobre o metabolismo e ação da vitamina D, marque a alternativa CORRETA:

- a) A forma ativa é a 25-hidroxivitamina D (25OHD), produzida no fígado.
- b) A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) é a forma ativa, catalisada pela 1- α -hidroxilase (CYP27B1), principalmente nos rins, sob regulação de PTH, cálcio, fósforo e FGF-23.
- c) Mais de 90% da vitamina D circula livre.
- d) O calcitriol atua principalmente por difusão simples.

2. Como fazer prevenção de deficiência de vitamina D com colecalciferol em crianças e adolescentes saudáveis e sem fatores de risco?

- a) 200 UI/dia de para todas as idades.
- b) 400 UI/dia de até 12 meses e 600UI/dia de 1 a 18 anos.
- c) 2.000 UI/dia para garantir suficiência.
- d) Suplementar apenas se a dosagem de 25(OH)D for abaixo de 15 ng/mL.

3. Em qual cenário devemos solicitar a dosagem da 25(OH)D?

- a) Adolescente saudável, praticante de esportes ao ar livre.
- b) Criança que está crescendo e se desenvolvendo normalmente.
- c) Criança sem comorbidades e dieta rica em laticínios.
- d) Criança com obesidade e pouca exposição solar, usando antiepiléptico.

CAPÍTULO 6

Dietas e metabolismo ósseo e mineral

Autora: Aline de Piano Ganen

1. Introdução

A massa óssea é a quantidade total de osso presente no esqueleto, sendo um reflexo do processo de mineralização óssea — processo dinâmico e multifatorial, que envolve aspectos biológicos, comportamentais e ambientais. Sua construção é mais intensa até os 30 anos. A partir daí, o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea torna-se crucial.

2. Fatores influenciadores da massa óssea

Entre os fatores que influenciam a construção da massa óssea, destacam-se: idade, genética, exercício físico e nutrição.

2.1. Idade

A idade é um dos principais determinantes da massa óssea. O processo de formação e mineralização óssea é mais intenso durante a infância, adolescência e início da vida adulta, períodos em que ocorre o chamado “pico de massa óssea”. Estima-se que até 90% da massa óssea máxima seja atingida antes dos 20 anos. Sua consolidação se dá por volta dos 30 anos, como mencionado anteriormente. Após esse período, observa-se uma estabilização seguida de um declínio gradual, especialmente mais acentuado em mulheres após a menopausa devido à queda dos níveis de estrogênio.

2.2. Genética

A herança genética desempenha papel fundamental na determinação do potencial máximo de massa óssea. A literatura aponta que cerca de 60% a 80% da variabilidade da densidade mineral óssea pode ser atribuída a fatores genéticos, incluindo polimorfismos relacionados a receptores de vitamina D, colágeno e proteínas envolvidas no metabolismo ósseo. Embora a genética determine o máximo de aquisição de massa óssea, fatores ambientais modulam a sua expressão, destacando o papel da dieta durante a infância e a adolescência.

2.3. Exercício físico

A prática regular de exercícios físicos, especialmente aqueles de impacto e resistência, estimula a remodelação óssea por meio da ação mecânica sobre o tecido. Atividades como corrida, saltos, musculação e esportes coletivos são eficazes em promover o aumento da densidade mineral óssea, sobretudo durante a infância e adolescência.

2.4. Nutrição

A nutrição adequada é essencial para o desenvolvimento e manutenção da massa óssea. O cálcio e a vitamina D são os nutrientes mais diretamente relacionados à saúde óssea, sendo o cálcio fundamental para a mineralização e a vitamina D indispensável para sua absorção e metabolismo. Além desses nutrientes, proteínas, fósforo, magnésio, vitamina K e micronutrientes, como zinco e cobre, também desempenham papéis importantes. Dietas

inadequadas, restritivas ou com baixo consumo de laticínios, frutas, verduras e proteínas de qualidade podem comprometer a formação e a manutenção da massa óssea.

3. Composição da matriz óssea e nutrientes de destaque

Reconhecer a composição da matriz óssea é essencial para compreender o processo de formação, remodelação e manutenção da saúde óssea. A matriz óssea é formada por uma matriz orgânica e uma inorgânica.

A matriz orgânica é composta por:

- **Colágeno tipo I:** garante flexibilidade e resistência.
- **Osteócitos:** células ósseas responsáveis pela manutenção e reparo.
- **Osteoblastos:** sintetizam a matriz óssea.
- **Osteoclastos:** reabsorvem o tecido ósseo.

A matriz inorgânica é composta por:

- **Sais de cálcio:** conferem dureza e rigidez ao osso.
- **Fosfato de cálcio:** componente crucial para a mineralização.
- **Outros minerais:** como magnésio e sódio, que também desempenham papéis importantes.

Entre os nutrientes de destaque para a formação e manutenção da matriz óssea estão o cálcio, fósforo, magnésio, vitamina D e vitamina K, fundamentais para a mineralização adequada, além das proteínas, que fornecem os aminoácidos necessários para a síntese de colágeno. Outros micronutrientes, como zinco, cobre e manganês, também desempenham papéis importantes como cofatores enzimáticos na formação óssea.

4. Impacto de dietas restritivas na massa óssea

Dietas restritivas são aquelas que limitam a ingestão de grupos alimentares específicos, como carboidratos, gorduras ou proteínas, com o objetivo de perder peso ou melhorar a saúde. Essas dietas podem levar a deficiências importantes, que afetarão o desenvolvimento ósseo saudável. Portanto, é crucial monitorar crianças em dietas restritivas, para assegurar a ingestão adequada de nutriente, por meio de orientação nutricional especializada e individualizada com o intuito de evitar e/ou minimizar impactos negativos na saúde óssea.

Os principais efeitos negativos das dietas restritivas na saúde óssea incluem a deficiência de cálcio e vitamina D, a redução da ingestão de proteínas e o impacto na biodisponibilidade de nutrientes.

A dieta vegetariana é considerada um padrão alimentar que se caracteriza pela exclusão de carnes (vermelhas, aves, peixes e frutos do mar), e pode apresentar diferentes variações de acordo com a inclusão ou não de outros alimentos de origem animal. As formas mais comuns são:

- **Ovolactovegetariana:** exclui carnes, mas permite o consumo de ovos, leite e derivados.
- **Lactovegetariana:** exclui carnes e ovos, mas permite leite e derivados.
- **Ovovegetariana:** exclui carnes e laticínios, mas permite ovos.

A dieta vegana é uma forma mais restritiva do vegetarianismo, caracterizada pela exclusão

de todos os alimentos de origem animal. Não inclui carnes, ovos, leite e derivados, mel ou quaisquer ingredientes que tenham origem animal. Além de uma prática alimentar, o veganismo é muitas vezes compreendido como um estilo de vida que busca evitar a exploração e o uso de animais em todas as esferas (nutrição, vestuário, cosméticos e outros produtos).

Observa-se, nos últimos anos, o aumento de indivíduos que adotaram uma dieta do tipo vegetariana devido aos inúmeros efeitos benéficos para a saúde, tais como a redução da incidência de muitos distúrbios crônicos, como diabetes, hipertensão, obesidade e câncer. No entanto, essa dieta, se realizada sem a orientação profissional correta, pode gerar deficiências nutricionais relevantes, aumentando o risco de osteoporose e fraturas.

Os principais desafios para a saúde óssea em dietas vegetarianas e veganas envolvem garantir aporte e biodisponibilidade adequada de cálcio, atingir as recomendações diárias de vitamina D e B12 e promover ingestão de proteínas de alto valor biológico.

As fontes vegetais de cálcio são frequentemente de menor biodisponibilidade. O cálcio encontrado em vegetais, como o espinafre, é menos absorvido devido ao ácido oxálico. Dessa forma, é fundamental priorizar alimentos vegetais com melhor aproveitamento, como brócolis, couve, gergelim, tofu preparado com sais de cálcio e bebidas vegetais fortificadas. A suplementação deve ser considerada quando a ingestão dietética for insuficiente para atender às recomendações.

Os vegetais e alimentos veganos, em geral, não fornecem vitamina D, que é crucial para a absorção de cálcio e manutenção da saúde óssea. Portanto, recomenda-se a exposição solar adequada e o uso de suplementos de vitamina D2 ou D3 de origem vegetal, sob orientação profissional, para assegurar níveis séricos adequados. Além disso, a vitamina B12, frequentemente deficiente em dietas estritamente vegetais, deve ser suplementada, visto que sua deficiência está associada ao aumento da homocisteína plasmática e à redução da densidade mineral óssea.

A deficiência de B12 em veganos pode afetar a saúde óssea devido à sua função no metabolismo ósseo, reforçando a necessidade de suplementação dessa vitamina. A vitamina B12, ou cobalamina, é essencial para a síntese adequada de DNA e para a maturação das células, incluindo os osteoblastos, responsáveis pela formação óssea. Níveis insuficientes de B12 podem levar a alterações na produção de osteoblastos e osteoclastos, prejudicando a remodelação óssea e aumentando o risco de osteopenia e osteoporose. Além disso, a deficiência de B12 está associada à elevação de homocisteína sérica, um aminoácido que, em excesso, pode prejudicar a matriz óssea e aumentar o risco de fraturas. Como a vitamina B12 é encontrada em alimentos de origem animal, dietas veganas estritas frequentemente requerem suplementação para atingir níveis adequados e prevenir impactos negativos na saúde óssea.

Por fim, algumas fontes de proteínas vegetais, como feijão e lentilhas, possuem proteínas de menor valor biológico, o que pode afetar a construção óssea. Considerando isso, torna-se essencial promover a combinação de leguminosas com cereais integrais, o que melhora a qualidade proteica da dieta e o aporte de aminoácidos essenciais.

Por outro lado, a dieta vegetariana realizada sob orientação adequada pode beneficiar a saúde óssea por meio da ingestão de nutrientes como potássio, vitamina K, magnésio, alguns antioxidantes, como as vitaminas C e E, e carotenoides, alguns fitonutrientes anti-inflamatórios encontrados em vegetais, frutas, leguminosas e nozes. Ressalta-se que o

magnésio e potássio desempenham efeitos positivos no cálcio e no metabolismo ósseo. O magnésio eleva a resistência óssea e influencia o transporte de cálcio no intestino. A vitamina K também tem sido associada a um efeito protetor no risco de fraturas.

As principais deficiências de nutrientes de diferentes dietas vegetarianas (excluindo alimentos fortificados) em comparação a dietas onívoras são observadas no quadro 1. Os principais nutrientes e seus respectivos alimentos com impacto na saúde óssea em dieta vegetariana apresentam-se no quadro 2.

	Ovolactovegetariana	Lactovegetariana	Vegana
Cálcio	Sem diferença	Sem diferença	Deficiência severa
Proteína	Sem diferença	Sem diferença*	Sem diferença*
Vitamina D	Diferença moderada	Diferença moderada	Deficiência severa
Ferro	Sem diferença**	Sem diferença**	Sem diferença**
Zinco	Sem diferença	Sem diferença	Sem diferença
Vitamina B12	Diferença moderada	Diferença moderada	Deficiência severa

Quadro 1. Deficiência de nutrientes de diferentes dietas vegetarianas (excluindo alimentos fortificados) comparadas a dietas onívoras. Fonte: adaptado de Falchetti *et al.*, 2022.

Legenda: *Diferente balanço animal vs. ingestão proteica vegetal.

**Apesar da ingestão de ferro similar, a dieta vegetariana está associada ao aumento da prevalência de anemia.

Nutrientes	Alimentos
Proteína	Ovos, bebida à base de soja, produtos à base de soja, tofu.
Cálcio	Leite, queijo, iogurte, brócolis, repolho, mostarda, quiabo.
Magnésio	Tomate, espinafre, beterraba, batata e passas.
Potássio	Banana, tomate, passas, batata, espinafre, papaia, laranja.
Continua na próxima página.	

Nutrientes	Alimentos
Zinco	Grãos integrais, feijões e oleaginosas.
Vitamina C	Brócolis, mamão papaia, abacaxi, laranja, morango e uva.
Vitamina K	Couve, espinafre e mostarda.
Vitamina B12	Iogurte, ovos, leite, queijo, nori e shitake.

Quadro 2. Exemplos de nutrientes e seus respectivos alimentos importantes para a saúde óssea em dieta vegetariana. Fonte: adaptado de Falchetti *et al.*, 2022.

A figura 9 ilustra os principais mecanismos fisiológicos pelos quais dietas vegetarianas e veganas podem impactar negativamente a saúde óssea, destacando a interrelação entre nutrientes essenciais e o metabolismo ósseo. A redução na ingestão de vitamina D e cálcio compromete a absorção intestinal de cálcio, eleva os níveis de paratormônio (PTH) e aumenta a reabsorção óssea, resultando em menor densidade mineral óssea (DMO). A ingestão inadequada de proteínas reduz a síntese de colágeno e a força muscular, contribuindo para sarcopenia e maior risco de fraturas. A deficiência de ferro pode causar anemia e hipóxia tecidual, estimulando o aumento de FGF23 e reduzindo a disponibilidade de vitamina D, o que também leva à menor DMO. O déficit de zinco prejudica o crescimento e a mineralização óssea por diminuir o IGF-1 e a síntese de taurina, fatores anabólicos essenciais para o tecido ósseo. Por fim, a deficiência de vitamina B12 eleva a homocisteína sérica, afetando a função osteoblástica, a formação de colágeno e o fluxo sanguíneo ósseo, além de induzir a apoptose de osteoblastos. Dessa forma, a combinação desses mecanismos pode resultar em redução da massa óssea, fragilidade esquelética e risco aumentado de osteopenia e osteoporose em indivíduos vegetarianos sem adequada compensação nutricional.

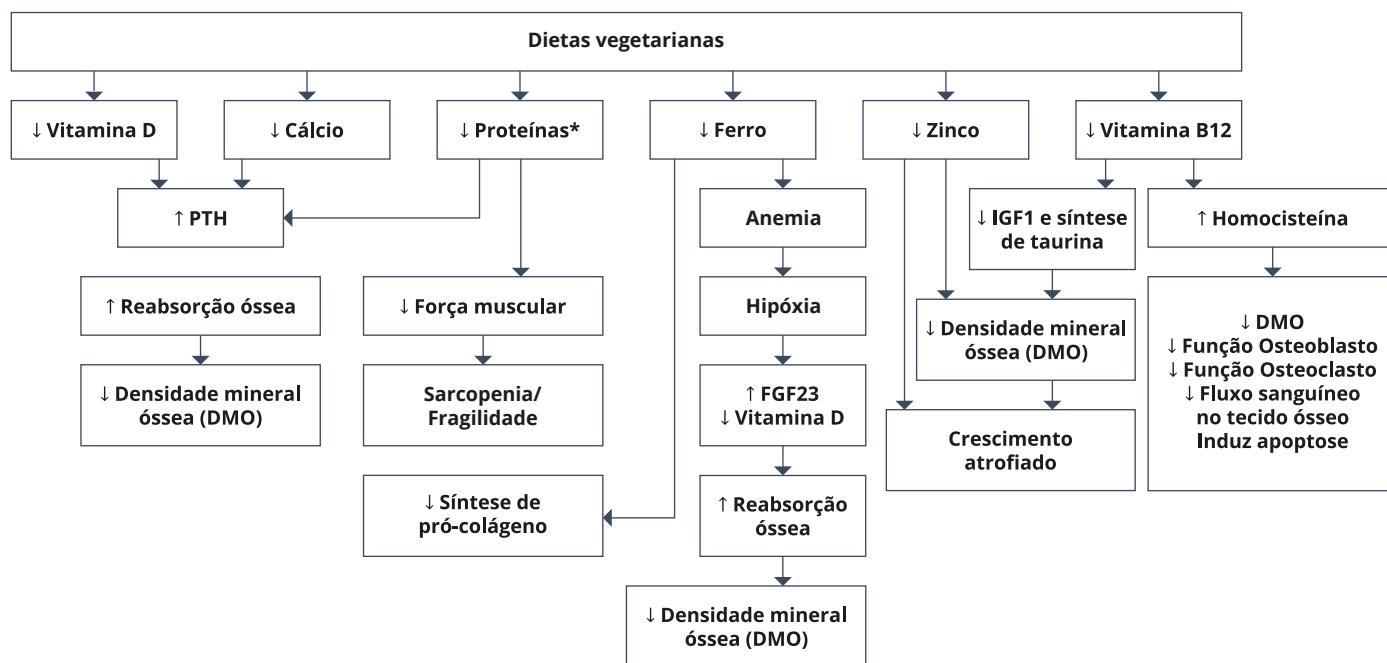


Figura 9. Os diferentes efeitos da variabilidade de nutrientes em dietas vegetarianas e veganas na saúde óssea. Fonte: adaptado de Falchetti *et al.*, 2022.

Legenda: * Especialmente em dietas veganas.

5. Impactos da intolerância à lactose na saúde óssea

A intolerância à lactose é a incapacidade de digerir lactose, o açúcar presente no leite e produtos lácteos, devido à deficiência da enzima lactase. As duas principais causas do impacto na saúde óssea de indivíduos com intolerância à lactose são:

- **Exclusão de laticínios:** pode levar à deficiência de cálcio e vitamina D, além da menor absorção de cálcio no intestino pela ausência da lactose.
- **Compensação inadequada:** mesmo com substitutos do leite, como leites vegetais, pode haver deficiência de cálcio e vitamina D se a dieta não for bem planejada.

A exclusão total e definitiva da lactose da dieta deve ser evitada, pois pode acarretar prejuízo nutricional de cálcio, fósforo e vitaminas, reduzindo a densidade mineral óssea, aumentando o risco de fraturas.

A maioria das pessoas intolerantes à lactose pode ingerir 12 g/dia de lactose (equivalente a um copo de leite) sem apresentar sintomas adversos. A literatura aponta que formulações contendo *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *B. breve*, *B. longum* e *B. infantis* melhoram a flatulência e o inchaço.

A ingestão de probióticos contendo lactase teria o potencial de auxiliar na digestão da lactose nos indivíduos intolerantes. No entanto, mais estudos são necessários para melhor compreensão da relação dos probióticos com a intolerância à lactose e para a garantia dos efeitos positivos da sua administração.

Alimentos fermentados contendo probióticos podem auxiliar indivíduos com intolerância parcial à lactose, pois as bactérias ácido-láticas realizam a fermentação da lactose, reduzindo sua quantidade e facilitando a digestão. Esses microrganismos também produzem ácidos orgânicos que promovem a redução do pH intestinal, favorecendo a solubilização e absorção de cálcio.

Além disso, os prebióticos, como a inulina e os frutooligosacarídeos (FOS), estimulam o crescimento de bactérias benéficas no cólon, e, durante sua fermentação, liberam ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que promovem a melhor absorção intestinal de minerais, especialmente cálcio e magnésio. Assim, o consumo equilibrado de prebióticos e probióticos contribui para a saúde óssea, compensando parcialmente os efeitos negativos da restrição de lactose e auxiliando na manutenção da densidade mineral óssea.

6. Alternativas e adequação de cálcio e saúde óssea

- **Substitutos isentos de lactose:** explorar opções sem lactose, como leite de amêndoa, coco, arroz e outras alternativas.
- **Suplementação:** considerar suplementação de cálcio caso a ingestão dietética seja insuficiente.
- **Fortificação:** alimentos fortificados com cálcio.
- **Uso de simbióticos:** para a promoção da saúde intestinal e melhor absorção de minerais como cálcio e magnésio.

Conclui-se que a otimização da saúde óssea requer uma abordagem integrada, que combine alimentação equilibrada, prática regular de exercícios e acompanhamento profissional. Uma dieta variada, com adequada ingestão de cálcio, vitamina D, proteínas e outros micronutrientes, é essencial para a formação e manutenção da massa óssea. O acompanhamento nutricional individualizado previne deficiências e ajusta a dieta em casos de restrições alimentares. Aliado a isso, exercícios de impacto e resistência, como caminhada, corrida e treinamento com pesos, estimulam a formação óssea e ajudam a preservar a densidade mineral ao longo da vida.

7. Referências

- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, *et al.* The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International*. 2016;27(4):1281-1386.
- Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Pública de México*. 2009;51(Suppl 1)-S17.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Diretrizes Brasileiras para Avaliação e Tratamento da Osteoporose. 2022.
- Rizzoli R, Biver E, Brennan-Speranza TC. Nutritional intake and bone health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):606-621.
- Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1729-39.
- Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):629-62.
- Kohrt, Wendy M., *et al.* Physical activity and bone health. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004; 36(11): 1985-1996.
- Heaney, Robert P., *et al.* Peak bone mass. *Osteoporosis international*. 2000; 11(12): 985.
- Gallo S, Jeanes YM. Restrictive diets and their impact on bone health in children and

adolescents. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10:1210219.

- Alghadir AH, Gabr SA. Dietary habits and bone health in adolescents: the role of nutrient deficiencies. *Nutrients*. 2021;13(7):2342.
- Vesanto M, Craig W, and Levin S. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016; 116(12): 1970-1980.
- Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *Journal of the American dietetic association*; 2009. 109(7): 1266, 2009.
- Mangels AR. Bone nutrients for vegetarians. *Nutrients*. 2022;14(8):1716.
- Craig WJ, Mangels AR, Fresán U. The safe and effective use of plant-based diets for bone health. *Nutrients*. 2020;12(11):3520.
- Mendes R, Rocha PM, Duarte JA. The effects of dietary restriction on bone metabolism: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(11):3389.
- Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149–160.
- Dhonukshe-Rutten RA, *et al*. Homocysteine, vitamin B12, and folate in relation to bone health. *J Nutr Health Aging*. 2005;9:116–122.
- Falchetti A, *et al*. The effects of vegetarian diets on bone health: A literature review. *Frontiers in endocrinology*. 2002; 13:899375.
- O’Connell JM, Ryan M, O’Sullivan M. Nutritional considerations for bone health in vegetarian diets. *Nutrients*. 2021;13(9):3023.
- Maldonado-Gómez MX, *et al*. Stable engraftment of *Bifidobacterium longum* AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome. *Cell host & microbe*. 2016; 20(4): 515-526.
- Leão QF & Vital DPAL. A Importância dos probióticos no tratamento da intolerância à lactose. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*. 2020; 1(1): 35-35.
- Leong C, Kinross JM, Li JV, Hughes L, Nicholson JK, Darzi AW, *et al*. Fermented foods, the gut microbiome, and health promotion. *Nutrients*. 2022;14(8):1527.
- Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel EG, Schrezenmeir J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):459S–464S.
- Weaver CM, Martin BR, Story JA, Hutchinson I, Sanders L. Novel fibers increase bone calcium content and strength beyond efficiency of large intestine mineral absorption in rats. *J Agric Food Chem*. 2010;58(16):8952–7.
- McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(6):363–71.
- Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(2):69–74.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Em dietas vegetarianas e veganas, um fator que pode reduzir a biodisponibilidade de cálcio de algumas fontes vegetais é:

- a) Presença de lactose, que compete com o cálcio no enterócito.
- b) Ácido oxálico em vegetais como espinafre, reduzindo a absorção intestinal de cálcio.
- c) Excesso de vitamina K, que bloqueia a solubilização do cálcio no lúmen intestinal.
- d) Alta oferta de vitamina D nos vegetais, que reduz a necessidade de absorção de cálcio.

2. Em relação à intolerância à lactose e saúde óssea, qual alternativa está correta:

- a) A exclusão total e definitiva da lactose é recomendada para evitar perda óssea.
- b) A maioria dos intolerantes à lactose tolera cerca de 12g/dia de lactose (aproximadamente um copo de leite) sem sintomas.
- c) Probióticos não têm qualquer papel potencial na digestão da lactose, e essa hipótese já foi descartada.
- d) Prebióticos reduzem a absorção de minerais ao aumentar o pH intestinal e diminuir a solubilização do cálcio.

3. Com base na influência da nutrição na saúde óssea, assinale a alternativa correta:

- a) Apenas o cálcio e a vitamina D influenciam a saúde óssea, não havendo participação relevante de proteínas ou micronutrientes.
- b) Dietas restritivas podem comprometer a saúde óssea ao reduzir a ingestão de cálcio, vitamina D e proteínas, além de afetar a biodisponibilidade de nutrientes.
- c) Dietas vegetarianas e veganas, independentemente do planejamento nutricional, estão sempre associadas a maior densidade mineral óssea.
- d) A ingestão de proteínas vegetais é suficiente para a saúde óssea, não sendo necessária atenção à combinação de alimentos.

UNIDADE 2

INVESTIGAÇÃO DOS DISTÚRBIOS
OSTEOMINERAIS PEDIÁTRICOS

CAPÍTULO 7

Semiologia em osteometabolismo

Autora: Maria Carolina Santos

1. Introdução

Uma das principais queixas na consulta pediátrica relaciona-se à questão musculoesquelética, seja por dor, fraqueza muscular ou alterações em membros e coluna, por exemplo. Na maioria dos casos, essas queixas são autolimitadas e apresentam etiologia benigna, muitas vezes associada a trauma. Mas é importante lembrar que podem estar relacionadas a doenças sistêmicas, como processos infecciosos, linfoproliferativos e reumatológicos, além de quadros associados a alterações osteometabólicas. Assim, uma boa história clínica e a realização do exame físico de forma adequada e atenta permitem identificar alterações sugestivas de comprometimento osteometabólico.

2. Anamnese

A anamnese dirigida inclui a investigação de quadros álgicos e sua caracterização. Dor óssea localizada associada à piora à palpação, assim como dorsalgia ou lombalgia aguda com limitação, pode refletir quadros relacionados a fraturas por baixo impacto relacionadas à osteoporose. Por outro lado, dor óssea difusa, fraqueza proximal, sensibilidade óssea, alterações dentárias e história de nefrolitíase são manifestações presentes em quadros de hiperparatireoidismo.

História clínica de fraqueza muscular proximal, referida por dificuldade ao subir escadas ou levantar da cadeira, pode associar-se à osteomalácia ou mesmo miopatia devido a hiperparatireoidismo. Deformidades percebidas por familiares, como genu varo ou genu valgo, podem indicar doenças osteometabólicas que afetam a mineralização ou o crescimento ósseo. O raquitismo ou a doença de Blount (tíbia vara) podem estar associados a genu varo. Deformidades congênitas, assim como alterações da placa de crescimento ou mesmo tumor ósseo, podem levar à presença do genu valgo, sendo este último unilateral. Displasias genéticas, como acondroplasia e displasia epifisária múltipla, podem estar associadas a genu varo ou genu valgo. Mas é importante lembrar que as deformidades em varo ou valgo podem ser fisiológicas, de acordo com a faixa etária (figura 1).

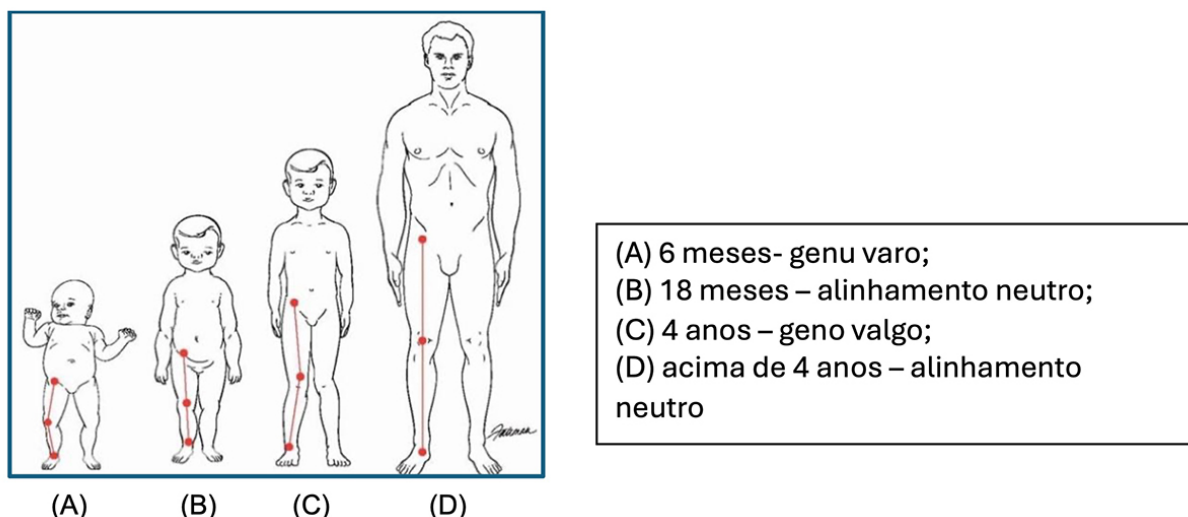


Figura 1. Alterações em valgo ou varo fisiológicas, de acordo com a faixa etária. Adaptado de: <https://musculoskeletalkey.com/knees-bow-out-feet-turn-in-who-cares/>.

A avaliação de antecedentes pessoais deve contemplar a história nutricional, ingestão de cálcio e exposição solar, bem como a presença de comorbidades (como doenças renais ou intestinais) e o uso de medicações (como corticoides, anticonvulsivantes ou imunomoduladores — por exemplo, o metotrexate), que impactam o metabolismo ósseo, podendo ter associação com a baixa densidade mineral óssea ou osteoporose. História de atraso para deambulação, assim como quedas frequentes, ou de fraturas múltiplas, dentinogênese imperfeita ou hipoacusia são queixas que remetem à osteogênese imperfeita.

3. Exame físico

O exame físico inicia-se com a inspeção ao paciente adentrar o consultório. Nessa etapa, deve ser observada a marcha (claudicante ou não), dificuldade à deambulação, alteração postural (como cifose e escoliose) e marcha na ponta dos dedos ou de calcanhares. Além disso, é possível avaliar a presença de marcha e posições antálgicas, bem como o comportamento do arco plantar à marcha. Essa observação é útil, pois permite uma análise sem o viés introduzido quando se solicita ao paciente que caminhe ou fique em uma determinada posição, o que deve ser feito posteriormente.

Ressalta-se a importância da realização do exame físico geral habitual com toda avaliação referente a sinais vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória e aferição de pressão arterial), além das ausculta cardíaca e pulmonar, avaliação abdominal para detecção de massas ou visceromegalias e palpação de pulsos periféricos. Também é importante a inspeção de pele e anexos, visando identificar estrias, presença de face cushingoide associadas ao uso de corticoides, por exemplo, ou detecção de manchas café com leite que, associadas à assimetria, fazem pensar em síndrome de McCune-Albright.

Avaliação da região craniana, com palpação das fontanelas em lactentes para detectar retardamento no fechamento ou, ainda, a presença de amolecimento occipital (craniotabes), assim como a presença de escleras azuladas ou alterações dentárias, pode trazer indicativos de osteogênese imperfeita.

A aferição de peso, altura/estatura, índice de massa corpórea (IMC) e envergadura é necessária e de grande ajuda. Avaliar a presença de baixa estatura é importante, uma

vez que esta relaciona-se a várias doenças, assim como a perda de estatura de mais de 4 cm pode estar associada a maior probabilidade de fraturas vertebrais. A razão altura/envergadura aumentada pode indicar deformidade vertebral ou displasia. Da mesma forma, a medida dos segmentos corporais (superior e inferior) e o cálculo da razão entre eles permitem diferenciar a baixa estatura proporcional da desproporcional, permitindo o diagnóstico diferencial entre causas da baixa estatura.

Outra medida que pode agregar na investigação diz respeito à circunferência de punhos e tornozelos em crianças e adolescentes, uma vez que permite a detecção do alargamento metafisário. Nesses locais, a palpação também pode evidenciar o chamado traço radial, que ocorre na presença de raquitismo.

A inspeção estática e dinâmica, que iniciamos com a entrada do paciente, agora é mais direcionada, podendo usar avaliações do pGALS (*pediatric Gait, Arms, Legs and Spine*), que consiste em uma abordagem baseada em evidências para uma avaliação básica do sistema musculoesquelético, especialmente marcha, membros superiores e inferiores e coluna, permitindo o discernimento entre o normal e o alterado.

Na coluna, deve-se avaliar o alinhamento sagital, a assimetria de escápulas e ombros, assim como o sinal de Adams (aparecimento de giba em região dorsal à realização da flexão de coluna), permitindo a detecção da escoliose; a pesquisa da hipercifose torácica e a retificação lombar também devem ser realizadas.

A avaliação do tórax inclui a pesquisa de protrusão das uniões condrocostais (rosário raquítico) ou da depressão subcostal (sulco de Harrison), presentes no raquitismo/osteomalácia.

Na análise de membros inferiores, deve-se atentar para o arqueamento tibial/femoral, genu varo/valgo, frequentemente observado na acondroplasia, e para a presença de plano ou pé cavo, de acordo com a posição do arco plantar ou pronação do pé (figura 2).



Figura 2. Pé plano. Fonte: arquivo pessoal da autora.

Legenda: *Paciente e responsável permitiram o uso da imagem.

A pesquisa da dor também é importante e pode trazer dados que ajudam no diagnóstico de fraturas. A presença de dor provocada por meio da percussão de pontos ósseos, como esterno, arcos costais, tíbias e pelve, ou da percussão apofisária, com martelo sobre os processos espinhosos, indica osteomalácia/fraturas por estresse e fratura vertebral, respectivamente.

Algumas manobras de fácil realização, porém mais específicas, ajudam a direcionar o raciocínio:

- **Distância parede-occipital (*Wall-Occiput Distance — WOD*):** paciente de costas na parede, calcanhares/nádegas encostados; mede-se a distância do occipital à parede. Essa distância aumentada (>7 cm aparecem em estudos como indicativos de fratura torácica) sugere hipercifose e eleva a suspeita de fratura vertebral osteoporótica.
- **Distância costela-pelve (*Rib-Pélvis Distance — RPD*):** com o paciente de pé, mede-se a distância entre a borda inferior da 12ª costela e a crista íliaca (linha axilar média). Essa distância reduzida está associada a fraturas/hipercifose lombar.

Importante também é a avaliação da força muscular, especialmente a proximal que pode ser feita por meio do teste de “levantar da cadeira” (*5 times Sit to Stand*) ou de uma forma mais global, através do CMAS (*child muscle assessment score*) — um escore composto por diversas manobras, entre elas o “levantar da cadeira”, que avaliam diversos grupamentos musculares e permitem detectar fraqueza muscular. Observa-se um pior desempenho no teste “levantar da cadeira” na presença de osteomalácia/ hiperparatireoidismo, mas este não é específico.

Algumas doenças cursam com frouxidão ligamentar, resultando em hiper mobilidade articular. A aplicação do escore de Beighton permite diagnosticá-la, sendo a presença de cinco ou mais pontos sugestiva de osteogênese imperfeita ou displasia do tecido conjuntivo (figura 3).

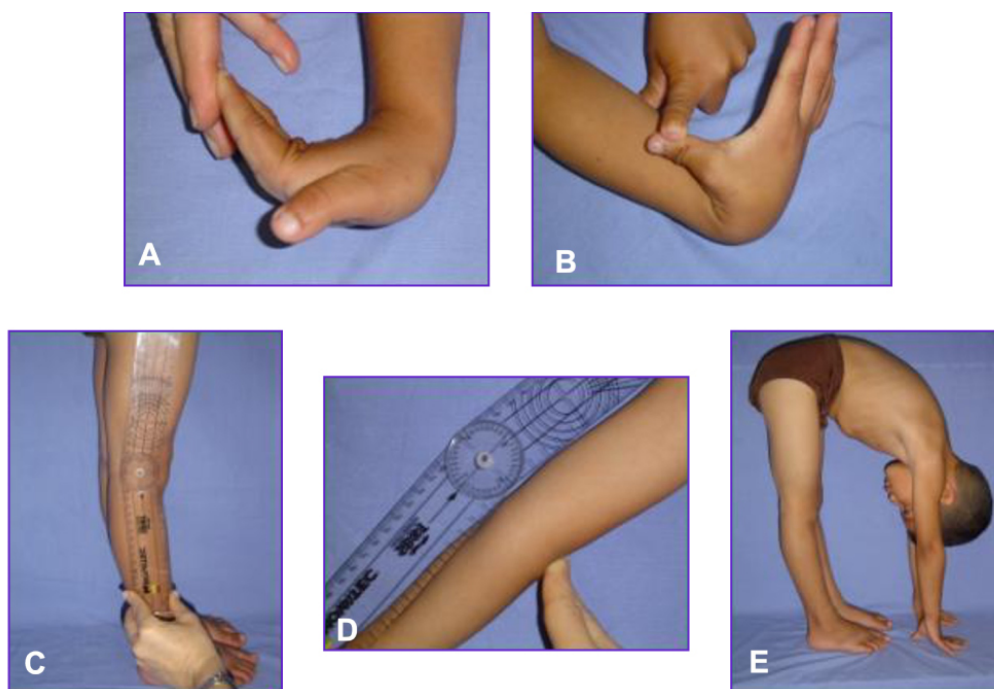


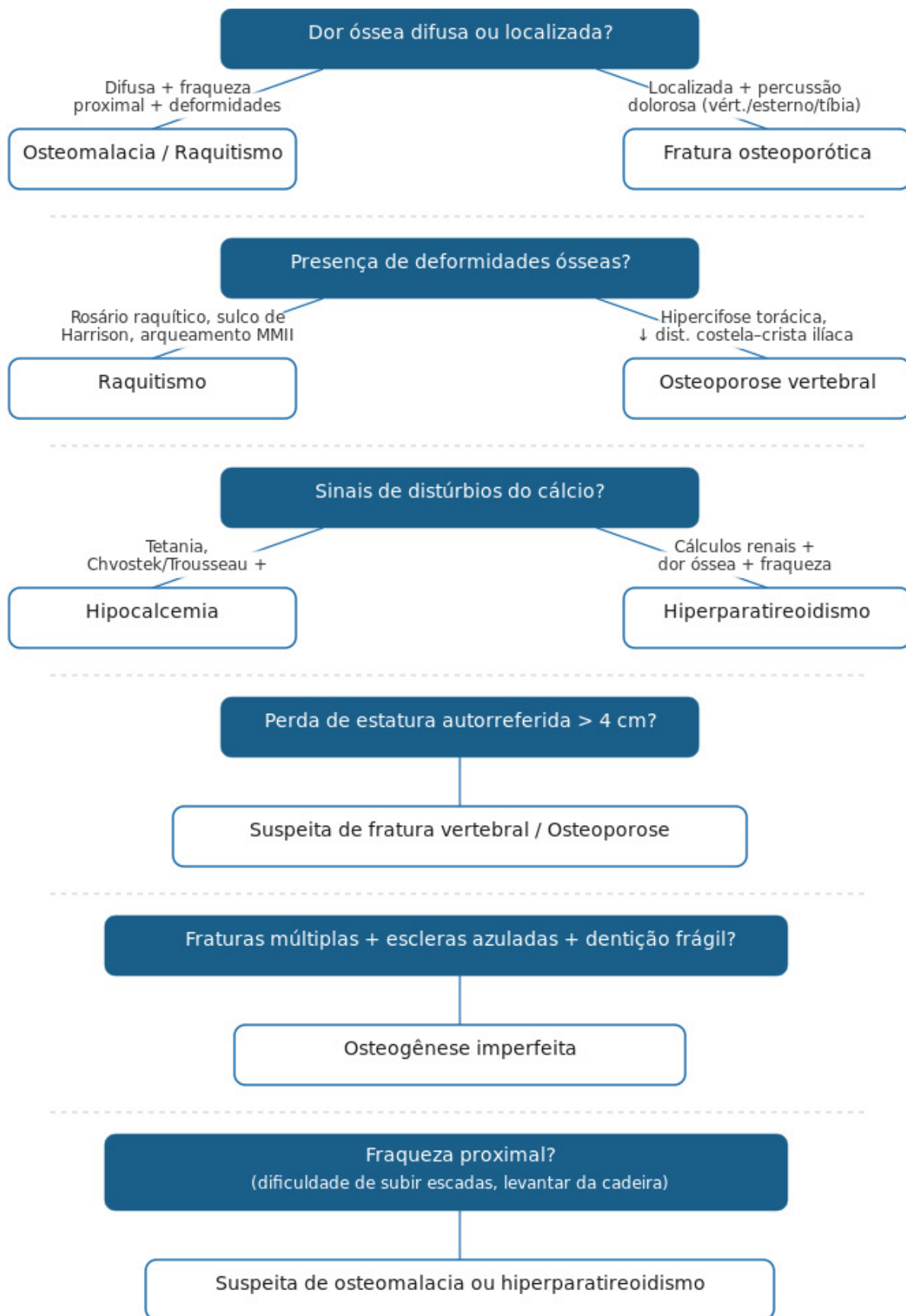
Figura 3. Pesquisa dos pontos de hiper mobilidade (escore de Beighton). Fonte: arquivo pessoal da autora.

Legenda: A. Dobre os dedos mindinhos para trás, ultrapassando 90 graus; B. dobre os polegares para trás até que toquem os antebraços; C. estenda os joelhos além da posição neutra (hiperextensão); D. estenda os cotovelos além da posição neutra (hiperextensão); E. incline-se para frente e coloque as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos.

A pesquisa de alguns sinais clínicos pode indicar a presença de distúrbios do cálcio e do paratormônio, que pode estar associada a doenças osteometabólicas. A hipocalcemia pode se manifestar clinicamente com parestesias periorais e câimbras e, ao exame físico, pela detecção do sinal de Chvostek, que consiste na percussão nervo facial desencadeando espasmo, e do sinal de Trousseau, que corresponde ao desencadeamento de contrações musculares involuntárias, dolorosas e espasmódicas nas mãos e pés (espasmo carpopedal) com o manguito de pressão arterial insuflado por três a cinco minutos. Já a presença de letargia, constipação intestinal, fraqueza ou sinais de desidratação pode estar relacionada à hipercalcemia, ligada a comprometimento do hiperparatireoidismo.

Dessa forma, uma história clínica minuciosa, associada a um exame físico completo, focando nas alterações osteoarticulares e musculares, norteia o raciocínio clínico e permite o estabelecimento de hipóteses diagnósticas que irão direcionar a solicitação de exames subsidiários para a confirmação das hipóteses definidas.

4. Fluxograma



Fonte: elaborado pela autora.

5. Referências

- Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, *et al.* *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 10th ed. Wiley-Blackwell; 2019.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, *et al.* Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
- International Osteoporosis Foundation (IOF). Vertebral fracture assessment and clinical signs of vertebral fractures. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation>.
- Antonelli-Incalzi R, *et al.* Occiput-to-wall distance: a useful clinical tool to identify elderly patients with vertebral fractures. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(5):436–441.
- Abe K, *et al.* Anthropometric indicators useful for screening vertebral deformity. *Osteoporos Int*. 2008;19(11):1673–1678.
- Ciancia S, van Rijn RR, Högler W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022 Jul;181(7):2549–2561. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.
- Shoback D, Bilezikian J. Signs of hypocalcemia (Chvostek and Trousseau). *N Engl J Med*. 2003;348:e6. The Ehlers-Danlos Society. Beighton Score: How to Assess Joint Hypermobility.
- Foster HE, Jandial S. pGALS — paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol*. 2013 May;11:44. doi:10.1186/1546-0096-11-44.
- 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.
- Subramanian S, Anastasopoulou C, Viswanathan VK. Osteogenesis Imperfecta. [Atualizado em 6 de fevereiro de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. de 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536957/>

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Em relação à dor óssea em osteoporose e no raquitismo pediátrico, qual das alternativas a seguir aponta a diferença entre os dois quadros?

- a) Na osteoporose, a dor óssea é localizada e intensa após fraturas, enquanto no raquitismo a dor é difusa, associada a deformidades ósseas e piora com a deambulação.
- b) Na osteoporose, a dor geralmente está associada à fraqueza muscular, enquanto no raquitismo a dor é mais intensa em ossos longos, com hipercifose.
- c) Na osteoporose, a dor óssea é aguda e relacionada ao uso de medicamentos, enquanto no raquitismo a dor é crônica, comprometendo apenas a coluna vertebral.
- d) Na osteoporose, a dor óssea é localizada e ocorre após traumas, enquanto no raquitismo não há dor óssea e, sim, alterações articulares.

2. Alterações como genu varo e sulco de Harrison e lesões como um rosário na região de tórax, associadas à dor difusa, são compatíveis com qual doença osteometabólica?

- a) Osteoporose.
- b) Hiperparatireoidismo.
- c) Raquitismo.
- d) Osteogênese imperfeita.

3. A presença de fraturas múltiplas, sinais de hipermobilidade e escleras azuladas estão associadas à(ao):

- a) Hiperparatireoidismo.
- b) Raquitismo.
- c) Osteoporose.
- d) Osteogênese imperfeita.

CAPÍTULO 8

Investigação laboratorial em osteometabolismo

Carina Marques Barroso e Délia Oliveira de Queiroz Braz

1. Introdução

A avaliação laboratorial do metabolismo ósseo tornou-se uma ferramenta indispensável na prática clínica. Ela permite não apenas o diagnóstico e a diferenciação dessas patologias, como também a monitorização da resposta à terapia. Os biomarcadores são classicamente divididos em dois grupos: biomarcadores de formação óssea e biomarcadores de reabsorção óssea, complementados pela dosagem de hormônios reguladores e minerais.

2. Dosagens de cálcio, fósforo e magnésio séricos e urinários

Constituem-se elementos básicos de diagnóstico de qualquer doença osteometabólica. Apesar de serem dosagens de rotina em qualquer laboratório de patologia clínica, sua determinação merece uma série de considerações metodológicas.

3. Cálcio sérico (cálcio total/ionizado)

O cálcio circula sob duas formas principais: o cálcio ionizado (que exerce a ação biológica) e o cálcio ligado a proteínas. O primeiro corresponde, em circunstâncias normais, a 52% do total; o segundo, a 48%. Dessa forma, qualquer alteração do nível de proteínas séricas, em especial a albumina, leva a uma alteração do conteúdo total de cálcio no soro, sem que isso implique em uma alteração da fração ionizada.

Diversas equações foram advogadas para a correção dos valores do cálcio total no que se refere a alterações do conteúdo proteico, sendo a mais usada a proposta por McLean.

$$\text{Cálcio corrigido} = \text{Cálcio total mg/dL} + 0,8 \times (4 - \text{Albumina g/dL})$$

Outro fator que altera as frações ionizado/ligado é o pH, sendo que na acidose há uma tendência a uma menor ligação do cálcio às proteínas. Assim, em diversos contextos clínicos, a dosagem de cálcio total não fornece informação fidedigna quanto à calcemia funcional.

A dosagem de cálcio ionizado tem se mostrado extremamente útil não só nos casos de hipercalcemia, mas também de hipocalcemia, que pode ser diagnosticada com rapidez e segurança, melhorando significativamente a qualidade do atendimento médico, em especial o de urgência. O único inconveniente em relação à determinação de cálcio ionizado refere-se à coleta, pois o material deve ser tratado de maneira diferenciada.

No caso das dosagens em sangue total, a coleta deve ser idealmente feita em seringas com heparina especial (titulada com cálcio para evitar quelação). No caso de dosagens séricas, o sangue deve ser colhido em tubo à vácuo e o soro separado rapidamente, e, se for estocado, deve-se minimizar o contato com ar, sendo que a amostra de soro deve ser congelada. O ideal é a realização imediata da dosagem.

Um aspecto adicional que merece cuidado é a definição de valores normais, em especial para os níveis de cálcio ionizado. Crianças apresentam valores mais altos que adultos e as faixas de normalidade podem variar de acordo com a metodologia empregada.

4. Cálcio urinário

A excreção urinária de cálcio é de grande importância no diagnóstico e seguimento de inúmeras patologias osteometabólicas. Do ponto de vista prático, pode ser expressa como valor absoluto de 24 horas ou, em relação ao filtrado glomerular, em amostra isolada. As duas formas de expressão da calciúria têm aplicações um tanto distintas. Assim, a excreção de 24 horas reflete o equilíbrio entre a absorção do cálcio da dieta e a perda ou ganho do esqueleto. Em uma dieta normal em cálcio, a excreção de 24 horas tem como limite máximo 250 mg para o sexo feminino e 300 mg para o sexo masculino. Valores normais para pediatria variam de 1 a 4 mg/kg/dia.

Já a calciúria em amostra isolada deve ser coletada pela manhã, após 12 horas de jejum, desprezando-se a primeira micção e coletando nova amostra após 2 horas. Lembrar que o horário é importante, porque será utilizado para cálculo do ritmo de filtração glomerular. A princípio, essa dosagem não é influenciada pela dieta, sendo uma representação bastante fidedigna da perda óssea de cálcio. O valor de referência de 0,16 mg/dL de filtrado glomerular é o mais aceito. Na pediatria devemos calcular a relação cálcio pela creatinina urinária e relacionar com a idade, conforme o quadro 1.

Cálcio/Creatinina (mg/mg)	
0 — 6 meses	< 0,8
7 — 12 meses	< 0,6
1 — 2 anos	< 0,47
> 2 anos	< 0,21

Quadro 1. Valores de referência para a relação cálcio e creatinina urinária na infância e adolescência. Fonte: Rovetto *et al.* (eds). Enfoque em Nefrologia Pediátrica. ACONEPE. 2010.

5. Fósforo sérico e urinário

O fósforo circula basicamente em duas formas: uma orgânica, composta principalmente de fosfolípidos, e uma inorgânica, que é a usualmente medida e que em adultos apresenta concentração média de 4 mg/dL.

Em função dos níveis de fósforo apresentarem variação importante com refeição e apresentarem um ritmo circadiano significativo, amostras devem ser coletadas de manhã e em jejum. Outro dado importante é o fato de que os níveis séricos de fósforo inorgânico devem ser interpretados tendo-se em conta a faixa da normalidade referente à idade do paciente. Em crianças, a concentração é significativamente mais alta, estabilizando-se na idade adulta e apresentando discreto declínio na terceira idade (quadro 2).

Já a excreção urinária de fósforo apresenta variações bastante significativas, sendo dependente principalmente da dieta. A fosfatúria também pode ser coletada em amostra de 24 horas ou em amostra isolada de urina. O valor limite de 1 grama por 24 horas é considerado como a referência superior da normalidade em adultos; já o normal na pediatria varia de 5 a 15 mg/kg/dia.

A fosfatúria em amostra isolada deve ser coletada pela manhã, após 12 horas de jejum, desprezando-se a primeira micção e coletando nova amostra após 2 horas (liberada a ingesta de água). Na pediatria devemos calcular a relação fósforo pela creatinina urinária e relacionar com a idade, conforme o quadro 16.

Idade	Fósforo (mg/dL)
0 – 5 meses	5,2 – 8,4
6 meses – 1 ano	5 – 7,8
1 – 5 anos	4,5 – 6,5
6 – 12 anos	3,6 – 5,8
13 – 20 anos	2,5 – 4,5

Quadro 2. Valores de referência para o fósforo sérico na infância e adolescência. Fonte: K/DOQI. Am J Kidney Dis. 2009;53:S1-123.

Fosfato/Creatinina (mg/mg)	
0 – 2 anos	0,8 - 2
3 – 5 anos	0,33 – 2,17
5 – 7 anos	0,33 – 1,49
7 – 10 anos	0,32 – 0,97
10 – 14 anos	0,22 – 0,86

Quadro 3. Valores de referência para a relação fosfato/creatinina urinários na infância e adolescência. Fonte: Rovetto *et al.* (eds). Enfoque em Nefrologia Pediátrica. ACONPE. 2010.

Na avaliação de distúrbios do metabolismo do fosfato faz-se necessário o uso de dois parâmetros:

A. Percentual de reabsorção tubular de fosfato (%TRP)

É uma estimativa simples da quantidade de fosfato filtrado que os rins reabsorvem, porém é dependente da concentração sérica de fosfato. Deve ser usado como triagem inicial em pacientes com hipofosfatemia ou hiperfosfatemia inexplicadas, para verificar se há perda renal de fósforo.

Reabsorção tubular de fosfato — TRP
$\left\{ 1 - \left[\frac{P \text{ urinário} \times Cr \text{ plasmática}}{P \text{ plasmático} \times Cr \text{ urinária}} \right] \right\} \times 100$ <p>VR TRP: > 85%</p>

Quadro 4. Fórmula para cálculo da reabsorção tubular de fosfato — TRP. Fonte: Payne RB: Ann Clin Biochem 1998;35: 201-206; Soldin SJ, HUnt C, Hicks JM. Clin Chem 1999; 45:A22.

B. Reabsorção tubular máxima de fosfato ajustada pela TFG (TmP/GFR)

A reabsorção tubular não é linear e diminui à medida que a carga filtrada de fosfato (fosfato sérico x TFG) aumenta (isso é chamado de “escape fosfatúrico”). Portanto, um valor baixo de %TRP pode significar uma perda renal patológica de fosfato ou pode ser uma resposta fisiológica normal a um nível sérico alto de fosfato. Dessa forma, se faz necessário calcular a reabsorção tubular máxima de fosfato ajustada pela TFG (TmP/GFR).

TmP/GFR
<p>Se TRP ≤ 0,86</p> <p>.TmP/GFR = TRP x Fosfato sérico</p> <p>Se TRP > 0,86</p> $.TmP/GFR = \frac{0,3 \times TRP}{1 - (0,8 \times TRP)} \times \text{Fosfato sérico}$

Quadro 5. Fórmula para cálculo da taxa de reabsorção de fósforo corrigida pela função glomerular. Fonte: Bistarakis L *et al.* Arch Dis Child. 1986; 61: 677-681; Shaw NJ *et al.* Arch Dis Child. 1990; 65: 1208-11; Minospla S *et al.* Bone Mineral. 1993;23.

Esse é um parâmetro mais complexo e preciso, que estima a capacidade máxima dos túbulos para reabsorver fosfato, normalizada pela função renal (TFG). Ele é derivado de um nomograma (gráfico) de Bijvoet ou por fórmulas que o simulam, usando os mesmos valores do %TRP. Já existem calculadoras disponíveis na internet para esse cálculo. O resultado deverá ser expresso em mg/dL ou mmol/L e ser analisado usando tabelas estratificadas pela idade (quadro 6).

Idade	TmP/GFR Valores para ambos os sexos (mg/dL)
Recém-nascido	5,7 – 8,1
1 mês – 2 anos	3,6 – 5,4
Continua na próxima página.	

Idade	TmP/GFR Valores para ambos os sexos (mg/dL)
2 – 12 anos	3,8 – 5,0
12 – 16 anos	3,4 – 4,6
16 – 25 anos	3,3 – 5,9
25 – 45 anos	3,09 – 4,18
45 – 65 anos	2,78 – 4,18
65 – 75 anos	2,47 – 4,18

Quadro 6. Valores de referência do cálculo da taxa de reabsorção de fósforo corrigida pela função glomerular. Fonte: Payne RB: Ann Clin Biochem 1998;35: 201-206; Stark H: Nephron. 1986; 44:125-128; Alon U: Pediatric Nephrology. 1994; 8:250-251.

O TmP/GFR distingue com precisão as perdas renais: um valor baixo indica que o túbulo renal não está reabsorvendo fosfato adequadamente, como no hiperparatireoidismo primário e nas síndromes de perda renal de fosfato.

Valores (TmP/GFR) normais ou altos indicam que os rins estão funcionando normalmente e o problema está em outra parte, como na má-absorção intestinal de fósforo, na desnutrição/baixa ingestão, "shift" intracelular (por exemplo, realimentação, alcalose respiratória).

Se um paciente tem hiperfosfatemia, mas uma função renal normal, um TmP/GFR elevado sugere que os túbulos estão reabsorvendo fosfato em excesso. A causa mais comum é o hipoparatiroidismo (deficiência de PTH) ou o pseudo-hipoparatiroidismo.

6. Magnésio sérico e urinário

O magnésio atua como cofator essencial para a regulação da secreção do paratormônio (PTH) e para a função da vitamina D. A deficiência pode levar a resistência esquelética ao PTH e à hipocalcemia.

Sua coleta no sangue e na urina deve ser realizada adotando as mesmas orientações das dosagens de fósforo e cálcio. A magnesúria também pode ser coletada em amostra de 24 horas ou em amostra isolada de urina.

Os níveis de magnésio sérico e urinário se alteram conforme a idade (vide quadros 7 e 8). O valor normal na pediatria varia de 0,5 a 3,5 mg/kg/dia.

Idade	Magnésio (mg/dL)
Recém-nascido	1,82 – 2,7
Criança	1,7 – 2,3
Adulto	1,82 – 2,43

Quadro 7. Valores de referência do magnésio sérico. Fonte: Alves, CAD. Endocrinologia pediátrica. 1ª edição, Manole, 2019.

Magnésio/Creatinina (mg/mg)	
1 – 2 anos	0,09 – 0,37
2 – 3 anos	0,07 – 0,34
3 – 5 anos	0,07 – 0,29
5 – 7 anos	0,06 – 0,21
7 – 10 anos	0,05 – 0,18
10 – 14 anos	0,05 – 0,15

Quadro 8. Valores de referência da relação magnésio/creatinina urinária. Fonte: Rovetto *et al.* (eds). Enfoque em Nefrologia Pediátrica. ACONEPE, 2010.

7. Dosagem do paratormônio (PTH)

O PTH é um hormônio produzido pelas paratireoides (quatro glândulas encontradas próximas à tireoide), responsável pela regulação da concentração de cálcio no sangue. É secretado em resposta à diminuição da calcemia, aumentando a reabsorção óssea e tubular renal de cálcio, além de estimular a produção renal de 1,25-di-hidroxivitamina D.

Um cuidado adicional que deve ser tomado para dosagem de PTH sérico se refere às condições de coleta. O PTH é um peptídeo de meia-vida biológica bastante curta e extremamente frágil. Sua coleta requer condições especiais, que incluem refrigeração logo após a coleta, centrifugação rápida, separação do soro e congelamento rápido. Caso essas condições não sejam seguidas, resultados falsamente baixos podem ser observados, com consequências importantes para o paciente. A dosagem e interpretação do PTH devem ser sempre feitas em conjunto com o cálcio sérico.

8. Dosagem dos metabólitos da vitamina D

A 25-hidroxivitamina D (25OHD) e a 1,25-di-hidroxivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] são os únicos metabólitos da vitamina D que têm importância diagnóstica, em especial a dosagem de 25OHD. Isso porque o nível sérico da 25OHD é o melhor marcador da deficiência de vitamina D e da intoxicação exógena.

O método mais utilizado atualmente são ensaios competitivos baseados em anticorpos específicos e marcadores não radioativos. Qualquer que seja o método empregado é fundamental uma definição precisa da faixa de normalidade, já que esta pode variar em diferentes populações em função de dieta, exposição solar e idade.

Situação clínica	25(OH)Vitamina D
Deficiência	< 12 ng/mL
Insuficiência	12 — 20 ng/mL
Suficiência	> 20 ng/mL
Intoxicação	Hipercalcemia 25(OH)D > 100ng/mL PTH supresso Hipercalciúria (> 4 mg/Kg/dia)

Quadro 9. Valores de referência da vitamina D. Fonte: Munns CF *et al.* Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(2):394-415.

A suficiência de vitamina D diverge somente nos grupos de risco, quando seus valores de referência variam entre 30-60 ng/mL. São eles:

- A. Idosos (acima de 60 anos)
- B. Pacientes com fraturas ou quedas recorrentes
- C. Gestantes e lactantes
- D. Osteoporose (primária e secundária)
- E. Doenças osteometabólicas
- F. Doença renal crônica
- G. Síndromes de má-absorção (cirurgia bariátrica ou doença inflamatória intestinal)
- H. Uso de medicações que interferem na formação ou degradação da vitamina D (antirretrovirais, glicocorticoide e anticonvulsivante)
- I. Neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes

De todos os hormônios esteroides, a dosagem da 1,25 (OH)₂ D é a que apresenta maior dificuldade analítica. A 1,25 (OH)₂ D (calcitriol) é dosada em situações específicas, como em doenças renais e distúrbios do metabolismo do fósforo.

9. Biomarcadores de formação e reabsorção óssea

O remodelamento ósseo é um processo dinâmico que equilibra a formação e a reabsorção da matriz óssea, assegurando a preservação da massa e da integridade do esqueleto. A biópsia óssea, que permitiria uma avaliação direta da remodelação, é um procedimento invasivo e pouco prático no dia a dia clínico. Dessa forma, os biomarcadores de remodelamento ósseo passaram a ser ferramentas valiosas para

monitorar o metabolismo ósseo em situações fisiológicas e patológicas, bem como para avaliar a resposta terapêutica. Eles são classificados em biomarcadores de formação e de reabsorção, os quais indicam, respectivamente, a atividade osteoblástica e a atividade osteoclástica. Essa diferenciação possibilita não só a avaliação da taxa de remodelamento global, como também a identificação de desequilíbrios entre formação e reabsorção.

9.1. Biomarcadores da formação óssea

Esses marcadores ilustram a atividade osteoblástica e, portanto, a deposição de nova matriz orgânica e sua mineralização, refletindo a síntese de colágeno tipo I e de proteínas da matriz.

As aplicações clínicas abrangem o acompanhamento de tratamentos anabólicos, do crescimento durante a infância e adolescência, assim como no diagnóstico de patologias.

Em resumo, a concentração sérica de fosfatase alcalina óssea e de osteocalcina reflete a atividade celular dos osteoblastos. A concentração sérica dos propeptídeos carboxiterminais e aminoterminais do procolágeno tipo I (P1CP e P1NP, respectivamente) reflete alterações na síntese de novo colágeno. A dosagem de P1NP parece ser mais específica do que a de P1CP para a síntese de colágeno ósseo.

9.1.1. Fosfatase alcalina (FAL)

A fosfatase alcalina é uma enzima amplamente distribuída no organismo, presente principalmente no fígado, nos ossos, na placenta e no intestino. Seu papel é catalisar a hidrólise de ésteres fosfóricos em meio alcalino, sendo, portanto, essencial para processos de mineralização óssea e para o funcionamento adequado do sistema hepatobiliar.

Os níveis séricos de FAL variam conforme a idade e a condição fisiológica: são naturalmente mais altos em crianças e adolescentes devido ao crescimento ósseo, e também em gestantes, pela presença da isoenzima placentária. Essa variação pode ocorrer não apenas por condições clínicas, como também pelo kit laboratorial utilizado na análise. Isso acontece por diferentes metodologias de ensaio, diferentes padrões de calibração, expressão de unidades e faixas de referência diferentes e por ocorrer sensibilidade a interferentes.

Do ponto de vista clínico, a dosagem da FAL pode evidenciar, se valores elevados, doenças hepáticas, especialmente aquelas associadas à colestase, ou alterações ósseas como raquitismo, doença de Paget e metástases. Os níveis baixos, embora menos comuns, podem estar relacionados a condições como hipofosfatasia, desnutrição e deficiência de minerais. Assim, a interpretação da FAL deve sempre ser feita em conjunto com outros exames laboratoriais e com o contexto clínico do paciente.

Idade	Sexo	Valores (U/L)
0 — 14 dias	F ou M	> 90 — 273
15 dias — <1 ano	F ou M	> 134 — 518
1 — <10 anos	F ou M	> 156 — 369
Continua na próxima página.		

Idade	Sexo	Valores (U/L)
10 — <13 anos	F ou M	> 141 — 460
13 — <15 anos	F	> 62 — 280
	M	> 127 — 517
15 — <17 anos	F	> 54 — 128
	M	> 89 — 365
17 — <19 anos	F	> 48 — 95
	M	> 59 — 164
Adultos	F ou M	> 40 — 150

Quadro 10. Valores de referência da fosfatase alcalina total nas diferentes faixas etárias. Fonte: Colantonio DA. Clin Chem 2012 May;58(5):854-68.

9.1.2. Fosfatase alcalina óssea (FAO)

Trata-se de uma isoenzima específica da fosfatase alcalina, sintetizada pelos osteoblastos durante o processo de mineralização da matriz óssea.

A FAO catalisa a hidrólise de ésteres fosfóricos, especialmente o pirofosfato inorgânico (PPi), gerando fosfato inorgânico (Pi). O pirofosfato é um potente inibidor da mineralização, e sua degradação pela FAO é fundamental para permitir a deposição de cristais de hidroxiapatita na matriz óssea. Portanto, a FAO aumenta a disponibilidade local de fosfato inorgânico e reduz a concentração de pirofosfato, favorecendo a mineralização óssea.

Quando elevados, seus níveis sugerem um aumento no turnover ósseo (mineralização ativa), que pode estar presente tanto em situações fisiológicas (crescimento e consolidação de fraturas) quanto em condições patológicas (doença de Paget, osteomalácia, metástases ósseas e hiperparatireoidismo). Em aproximadamente 15% dos ensaios pode ocorrer reação cruzada com a fosfatase alcalina hepática.

9.1.3. Osteocalcina (OC)

Proteína não colágena, cuja síntese é dependente da vitamina K. É específica da matriz óssea e incorporada durante o processo de mineralização. É tida como um marcador específico da atividade osteoblástica. Níveis elevados indicam turnover ósseo elevado, sendo útil para a monitorização de terapias anabólicas, como a teriparatida.

Apesar de representar um marcador clássico, sua sensibilidade é inferior à do P1NP e da FAO, especialmente em condições como a doença de Paget.

Sua análise deve considerar fatores pré-analíticos, como as condições de coleta (o peptídeo é suscetível à proteólise e deve ser coletado e manipulado com precauções

específicas para evitar sua degradação), e analíticos, como a metodologia utilizada. Seu nível também é influenciado pelo ritmo circadiano, apresentando valores mais baixos pela manhã, com aumento ao longo da tarde e atingindo o pico próximo à meia-noite. Seus valores podem estar erroneamente baixos em indivíduos com insuficiência renal.

Embora a OC e a FAO avaliem a atividade osteoblástica, a correlação entre essas duas medidas é baixa, pois avaliam essa atividade em fases distintas.

9.1.4. Propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo I (P1NP)

É reconhecido como o indicador mais sensível e específico da atividade osteoblástica, uma vez que reflete de forma direta a síntese do colágeno tipo I, que é o principal componente da matriz óssea.

É o marcador de escolha para monitorar a resposta a tratamentos anabólicos (formadores de osso) e para investigações clínicas e observacionais.

9.1.5. Propeptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo I (P1CP)

Também indica a síntese do colágeno tipo I, embora sua utilização seja inferior à do P1NP.

9.2. Biomarcadores de reabsorção óssea

A reabsorção óssea é um processo mediado principalmente pelos osteoclastos, que degradam a matriz mineral e colágena do osso. Esse processo é fundamental para a remodelação do esqueleto.

9.2.1. Telopectídeos do colágeno tipo I (CTX e NTX)

Os telopeptídeos do colágeno tipo I são fragmentos específicos liberados durante a degradação do colágeno tipo I, que constitui aproximadamente 90% da matriz orgânica do osso, pela ação dos osteoclastos.

São marcadores bioquímicos de reabsorção óssea, sendo sua dosagem útil no monitoramento de doenças, como osteoporose e metástases ósseas de neoplasias, e na avaliação da resposta ao tratamento com agentes antirreabsortivos.

9.2.2. Telopectídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX)

Marcador altamente específico da reabsorção óssea. Níveis elevados indicam aumento da atividade osteoclástica. É o marcador de escolha para monitorar a eficácia de tratamentos antirreabsortivos (por exemplo: bisfosfonatos). Existe na forma sérica (s-CTX) e urinária (u-CTX).

Apresenta variação circadiana (pico no início da manhã) e é influenciado pela alimentação. A coleta deve ser padronizada (jejum, pela manhã).

9.2.3. Telopectídeo N-terminal do colágeno tipo I (NTX)

Similar ao CTX, mas com um epítipo molecular diferente. Frequentemente dosado na urina (u-NTX). Também é um marcador específico e sensível da reabsorção óssea.

9.2.4. Piridinolina e desoxipiridinolina

Biomarcadores que estabilizam as fibras de colágeno, presentes principalmente em

tecidos como osso e cartilagem. São liberadas na circulação durante a reabsorção e excretadas na urina sem sofrer metabolismo.

A dosagem urinária é mais comum, mas atualmente é menos utilizada devido à variabilidade biológica e a limitações analíticas.

9.2.5. Fosfatase ácida resistente ao tartarato 5b (TRAP-5b)

A TRAP-5b é uma isoforma da enzima TRAP, liberada pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea. É um marcador específico de atividade osteoclástica e pode ser útil especialmente em situações de insuficiência renal, pois não é influenciada pela função renal.

10. Conclusão

O painel laboratorial do metabolismo ósseo oferece uma “janela dinâmica” para a atividade do esqueleto, indo além da avaliação estática fornecida pela densitometria óssea (DXA). A interpretação adequada requer a integração dos dados laboratoriais (minerais, hormônios e marcadores de turnover) com o contexto clínico, a história do paciente e os achados de imagem. O uso racional desses exames é fundamental para um diagnóstico preciso, uma estratificação de risco mais refinada e, principalmente, para a monitorização personalizada e eficaz do tratamento das doenças metabólicas ósseas.

11. Fluxograma

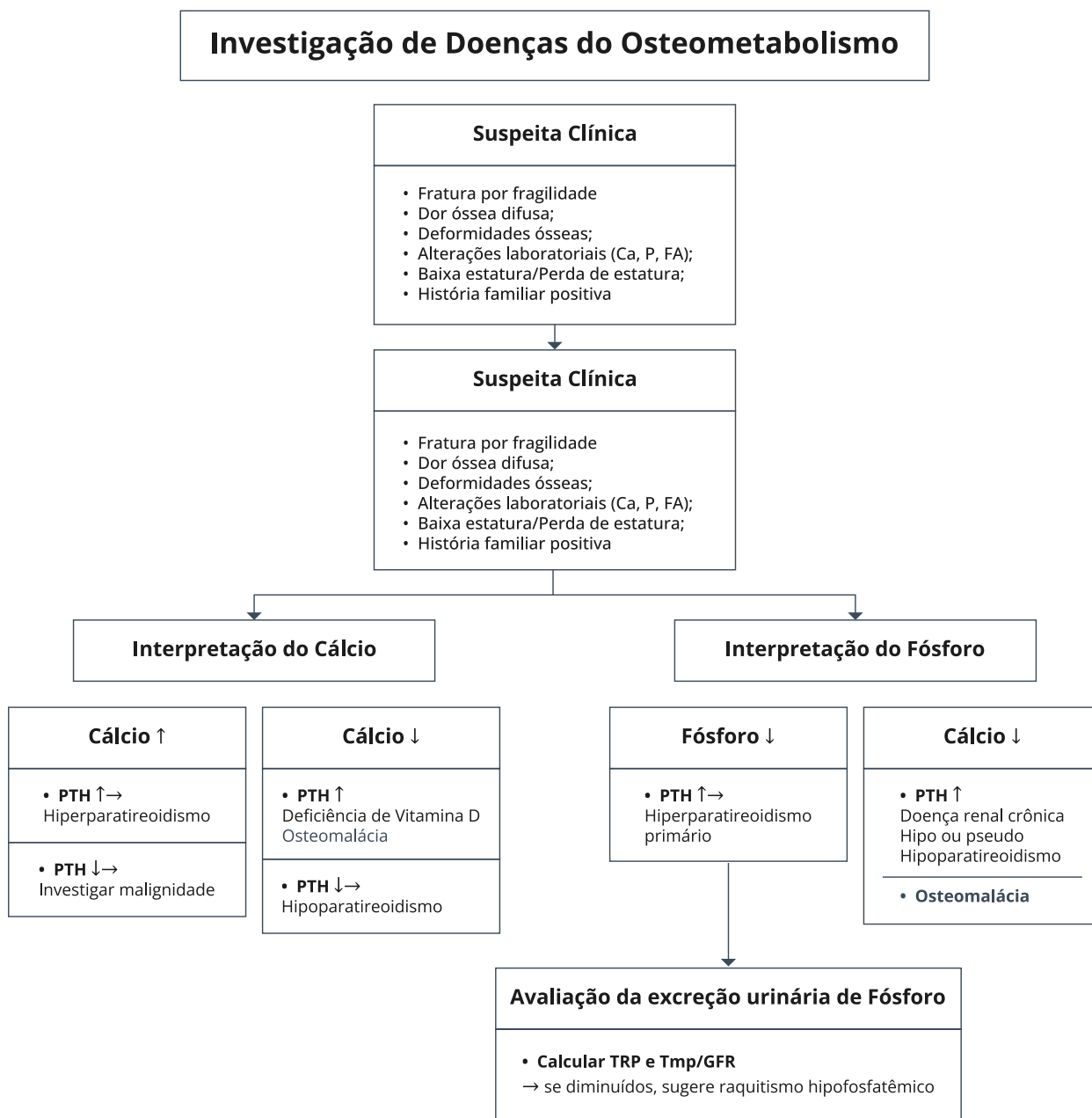


Figura 1. Realizada a suspeita clínica e/ou de imagem de doença osteometabólica, é necessária a investigação bioquímica inicial. Se o painel inicial for altamente sugestivo, a conduta pode ser direcionada para o tratamento direcionado. Caso os achados sejam inconclusivos, negativos ou sugerirem doença mais complexa, parte-se para a investigação especializada. Os biomarcadores de remodelamento ósseo nos auxiliam na monitorização do metabolismo ósseo em situações fisiológicas e patológicas, assim como para avaliar a resposta terapêutica. Fonte: elaborado pelas autoras.

12. Referências

- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jun;18(3):R53–77.
- Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1157–1166. doi:10.1038/ki.2012.179.
- Alves CAD. *Endocrinologia pediátrica*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2019. p. 816.
- Sturgeon CM, Sprague S, Almond A, *et al*. Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement: a view from the IFCC Working Group for PTH. *Clin Chim Acta*. 2017 Apr;467:42–47.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, *et al*. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):394–415.
- Brenner BM, Rector FC, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. Capítulos sobre regulação renal do equilíbrio do fósforo.
- Eaton DC, Pooler JP. *Vander's renal physiology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Cap. 6, Regulação do balanço de sódio e água.
- Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. Capítulos sobre distúrbios do metabolismo ósseo e paratireoide.
- Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. Seções sobre hipo e hiperfosfatemia.
- Schini M, Jacques RM, Oakes E, *et al*. Bone turnover markers: recent advances and future perspectives. *Endocr Rev*. 2023;44(1):1–36.
- Makris K, Kassi E, Paschou SA, *et al*. Bone turnover markers: recent analytical and clinical developments. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(2):131–146.
- Vasikaran SD, Chubb SAP, Ebeling PR, *et al*. Harmonisation of bone turnover markers in clinical practice. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(1):1–10.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May;104(5):1595–1622.
- Brown JP, Albert C, Nassar BA, *et al*. Bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem*. 2022 Jan;99:1–8.
- Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):1–18.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Na investigação laboratorial do osteometabolismo, a avaliação de cálcio, fósforo e magnésio séricos e urinários é fundamental. Sobre esses parâmetros, assinale a alternativa correta:

- a) A calciúria de 24 horas é irrelevante para diferenciar causas de hipercalcemia.
- b) O fósforo sérico baixo associado à hipercalciúria sugere hiperparatireoidismo primário.
- c) A hipomagnesemia não interfere na secreção e ação do paratormônio (PTH).
- d) O cálcio sérico total é mais confiável do que o cálcio ionizado na presença de hipoalbuminemia.

2. Na investigação laboratorial do osteometabolismo, a dosagem de PTH e vitamina D auxilia na diferenciação de distúrbios minerais. Qual das situações a seguir está corretamente associada ao seu perfil laboratorial?

- a) Hipoparatiroidismo: PTH elevado e vitamina D normal.
- b) Raquitismo por deficiência de vitamina D: PTH elevado e 25(OH)D reduzida.
- c) Hiperparatiroidismo primário: PTH suprimido e 25(OH)D elevada.
- d) Osteomalácia hipofosfatêmica: PTH baixo e 25(OH)D reduzida.

3. Na prática clínica, diferentes biomarcadores são utilizados para avaliar o remodelamento ósseo. Sobre eles, assinale a alternativa correta:

- a) Osteocalcina e P1NP são marcadores de reabsorção óssea.
- b) CTX e NTX refletem predominantemente a atividade osteoclástica.
- c) A fosfatase alcalina total é um marcador específico e isolado da atividade osteoblástica.
- d) O uso dos biomarcadores é limitado à pesquisa, sem aplicação clínica no monitoramento terapêutico de doenças metabólicas ósseas.

CAPÍTULO 9

Investigação radiológica em osteometabolismo

Ana Carla Lins Neves

1. Introdução

O tecido ósseo é uma estrutura dinâmica que participa ativamente da regulação de várias etapas da homeostase sistêmica ao longo de toda vida do indivíduo. Além das funções mecânicas de sustentação, locomoção, proteção de órgãos e promoção de um ambiente para a hematopoiese, o osso apresenta importantes funções metabólicas.

A doença óssea metabólica abrange um grupo diversificado de doenças que afetam difusamente a massa ou a estrutura dos ossos por um processo externo. Essas doenças podem ter causas variadas, desde distúrbios genéticos a deficiências nutricionais e condições adquiridas. As manifestações de imagem também são variadas, e o mesmo processo patológico pode apresentar uma ampla gama de achados esqueléticos.

Os distúrbios do metabolismo ósseo na pediatria requerem cuidados médicos interdisciplinares, com papel central para o diagnóstico por imagem. Os princípios básicos da imagem pediátrica se aplicam a todas as crianças, mas em particular a pacientes com condições crônicas e complexas. Proteção radiológica rigorosa de acordo com o princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable* — tão baixo quanto razoavelmente possível), protocolos adequados para crianças em imagens transversais e uma avaliação crítica do uso intravenoso de material de contraste (agentes à base de gadolínio em ressonância magnética e agentes iodados em tomografia computadorizada) são essenciais.

É importante ressaltar que a sedação deve ser evitada sempre que possível, por meio de manuseio adequado à idade e equipe treinada, incluindo técnicos e especialistas em saúde infantil. Se a sedação for necessária, deve ser realizada por anesthesiologistas com protocolos pediátricos específicos e experiência em pediatria.

O envolvimento do radiologista pediátrico em um centro de referência terciário para distúrbios ósseos e de crescimento pediátricos é de fundamental importância, especialmente em crianças com doenças raras ou condições complexas.

Os exames de imagem desempenham um papel essencial na detecção, diagnóstico, caracterização e monitoramento de doenças osteometabólicas, uma categoria diversa de condições que afetam a massa, a estrutura, a homeostase mineral, a remodelação óssea ou o crescimento. Compreender os mecanismos subjacentes a essas doenças ajuda a interpretar os achados de imagem e a fazer um diagnóstico correto.

2. Radiografias

A radiografia convencional é uma ferramenta diagnóstica básica em imagens ósseas pediátricas. Em crianças com distúrbios ósseos e de crescimento, as indicações típicas incluem a avaliação da idade óssea (por exemplo, doenças endócrinas), a detecção e caracterização de anormalidades nas fises [por exemplo, alargamento e “frangeamento” no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (XLH)] e o alinhamento das pernas (por exemplo, no XLH).

Além disso, as radiografias são a base para a detecção, caracterização e monitoramento de lesões ósseas (por exemplo, a displasia fibrosa poliostótica na síndrome de McCune-Albright), calcificações anormais de tecidos moles (por exemplo, fibrodisplasia ossificante progressiva), fraturas (por exemplo, osteogênese imperfeita) e deformidades (por exemplo, deformidade de Madelung em mutações SHOX). Os exames esqueléticos complementam, apoiam e consolidam a avaliação clínica em casos de suspeita de displasias esqueléticas, além de contribuir no planejamento cirúrgico e auxiliar no monitoramento pós-cirúrgico.

3. Ultrassonografia

A ultrassonografia é a ferramenta essencial da imagem pediátrica. Vale ressaltar que, quando realizada por médico com níveis adequados de experiência, uma excelente precisão e reprodutibilidade podem ser alcançadas. Em crianças com distúrbios do metabolismo ósseo e de crescimento, as solicitações endócrinas, nefrológicas e ortopédicas são as mais comuns, por exemplo, para: descartar, diagnosticar e/ou quantificar nefrocalcinose ou cálculos renais em condições calciúricas ou fosfatúricas; localizar e medir gônadas; procurar tumores em síndromes de predisposição ou suspeita de produção hormonal ectópica; derrames articulares ou fraturas.

4. Densitometria

DXA é uma abreviação de absorciometria de raios X de dupla energia, técnica padrão-ouro para avaliar a densidade mineral óssea areal em crianças e adultos. A dose de radiação é muito baixa. Em crianças é realizada uma varredura de corpo inteiro, excluindo a cabeça (TBLH — corpo total menos cabeça). São utilizados escores Z, e o limiar patológico encontra-se em escore $Z \leq -2$.

Os escores Z pediátricos devem ser normalizados para a altura do indivíduo. Isso é relevante porque a DXA determina apenas a DMO areal, que é superestimada em ossos grandes e subestimada em ossos pequenos. Os médicos que fornecem laudos de DXA pediátricos devem, portanto, estar familiarizados com o conceito de ajustes pediátricos (por exemplo, altura e peso). Além disso, tanto o técnico de DXA quanto o médico devem garantir que o *hardware* metálico seja devidamente excluído da análise de densidade (por exemplo, hastes em crianças com osteogênese imperfeita).

5. Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) fornece excelentes informações e contraste de tecidos moles. É principalmente indicada para a avaliação do sistema musculoesquelético e neurológico. Um ponto a ser valorizado: ela é isenta de radiação ionizante e, portanto, considerada preferencial à tomografia computadorizada em imagens pediátricas. É importante observar alguns cuidados específicos para RM, como a presença de objetos metálicos que devem ser rigorosamente evitados, pois pode ocorrer aquecimento.

Devido à morfologia do esqueleto em crescimento, a RM geralmente permite um olhar mais aprofundado das estruturas cartilaginosas permanentes e transitórias, como a cartilagem articular, placas de crescimento, epífises e apófises.

6. Tomografia computadorizada

Existe uma preocupação com a realização de tomografia computadorizada (TC) em crianças devido à exposição à radiação. Entretanto, os tomógrafos mais modernos e os

protocolos otimizados para crianças emitem menos radiação. Além disso, para certas indicações e situações clínicas, a TC pediátrica continua sendo preferencial em relação à ressonância magnética (RM). Exemplos são a avaliação de lesões ósseas corticais, em crianças com hastes metálicas (como após cirurgia para escoliose, alongamento de membros ou osteogênese imperfeita), crianças com marca-passos incompatíveis com RM, além de confirmação de achados radiográficos e para a realização de planejamento cirúrgico. De modo geral, o tempo de exame da TC é menor do que o de uma RM típica.

7. Achados radiológicos em doenças osteometabólicas

7.1. Osteoporose

É uma doença osteometabólica que se caracteriza por diminuição da massa óssea, muito comum na vida adulta. A densitometria é importante para o diagnóstico. As radiografias podem mostrar perda generalizada de massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea. Nas vértebras, que têm cerca de 95% de osso trabecular, as radiografias podem revelar o padrão de perda óssea trabecular. No entanto, para fraturas não deslocadas, a TC ou RM pode ser necessária, especialmente em casos de dor intensa e radiografias normais.

7.2. Osteogênese imperfeita (OI)

É uma das displasias esqueléticas hereditárias mais comuns, com apresentação clínica bastante variável, sendo considerada a fragilidade óssea primária mais vista em crianças e adolescentes. Frequentemente, exames de imagem fetal demonstram encurtamento e arqueamento significativos das extremidades, sugerindo o diagnóstico. Na fase pós-natal, um exame radiográfico do esqueleto é obrigatório para compreender a extensão de fraturas preexistentes.

A diferenciação entre fraturas relacionadas à OI e lesões não acidentais (maus-tratos infantis) pode ser difícil, especialmente em crianças pequenas com OI não diagnosticada. As infusões cíclicas dos bifosfonatos produzem nas radiografias o aparecimento das chamadas “linhas metafisárias de pamidronato” conhecidas como *zebra lines*. A formação de calo hipertrófico pode ser observada na OI tipo V. A presença de ossos wormianos na radiografia de crânio pode ser identificada em cerca de 60% dos casos.

Na OI, radiografias repetidas são necessárias para planejar e acompanhar cirurgias de extremidades com pinos intramedulares e para avaliar o estado das fraturas na coluna vertebral. A DXA é uma ferramenta útil para monitorar os efeitos do tratamento na OI, mas o material de fixação metálico precisa ser meticulosamente excluído da análise quantitativa.

7.3. Raquitismo e osteomalácia

Em crianças, o raquitismo e a osteomalácia frequentemente coexistem, porque a mineralização óssea defeituosa afeta tanto a placa de crescimento quanto o osso formado.

Raquitismo é a interrupção do desenvolvimento e mineralização ordenados das placas de crescimento. As alterações observadas nas radiografias importantes para o diagnóstico são: alargamento das placas de crescimento; irregularidade e osteopenia na metafise; metafises alargadas, desfiadas ou fraturadas; arqueamento; e fratura. O rosário raquítico é um achado característico nas extremidades anteriores das costelas.

A osteomalácia resulta da mineralização inadequada ou anormal do osteoide no osso cortical e trabecular. As radiografias mostram frequentemente diminuição da massa óssea,

embora não seja uma característica essencial para o seu diagnóstico. Uma característica marcante são as zonas de Looser, também conhecidas como pseudofraturas, que podem ocorrer sem traumas ou secundárias a pequenos traumas, ou até serem inexistentes. São frequentemente bilaterais e simétricas, e aparecem como faixas radiotransparentes transversais, orientadas em ângulos retos em relação ao córtex, que abrangem apenas uma porção do diâmetro ósseo. As zonas de Looser são um tipo de fratura por insuficiência, com localizações e aparências modificadas por mecanismos de reparo anormais. Algumas das localizações comuns são semelhantes às das fraturas por estresse, como a margem interna do colo femoral ou os ramos púbicos. No entanto, as zonas de Looser também ocorrem em ossos que não suportam peso, que são localizações atípicas para fraturas por estresse, como a face lateral da diáfise femoral ao nível do trocânter menor, o ísquio, a asa íliaca e a escápula lateral.

7.4. Hipofosfatasia

É uma doença genética rara causada por mutações no gene que codifica a fosfatase alcalina não específica de tecido, resultando no acúmulo de pirofosfato, um potente inibidor da mineralização óssea. Os achados radiográficos assemelham-se aos do raquitismo e osteomalácia, com defeitos de ossificação, especialmente no crânio e esqueleto axial e apendicular em formas graves. Na forma perinatal, a mineralização pode ser extremamente deficiente, com segmentos inteiros da coluna vertebral não visualizados em radiografias. Nas formas perinatais e infantis, pode haver craniossinostose; nas formas infantis e juvenis, “línguas” de radiolucência estendem-se da placa de crescimento até a metáfise.

7.5. Acondroplasia

Semelhante à OI, a acondroplasia é diagnosticada principalmente no período pré-natal. A ultrassonografia pré-natal e o exame radiológico do esqueleto pós-natal corroboram o diagnóstico genético com as seguintes características: bossa frontal, ponte nasal plana, rizomelia, vértebras anteriores em bico ou cunha, pelve dismórfica com asas íliacas quadradas e tetos acetabulares horizontais. A ressonância magnética da junção craniocervical é necessária para determinar a extensão da estenose do forame magno e da compressão da medula espinhal.

7.6. Hiperparatireoidismo

Caracterizado por concentrações elevadas de hormônio paratireoideiano, o que causa aumento da reabsorção óssea. Os achados esqueléticos são mais facilmente reconhecidos nas mãos (em 95% dos pacientes) e incluem reabsorção óssea subperiosteal (irregularidade rendilhada e acro-osteólise nas falanges distais), aparência de “sal e pimenta” no crânio, reabsorção intracortical (tunelamento cortical) e tumores marrons (lesões líticas).

7.7. Osteodistrofia renal

Refere-se ao conjunto de achados esqueléticos em pacientes com insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo secundário. Os achados radiológicos podem observar osteopenia e mostrar um aumento difuso na densidade óssea, principalmente no esqueleto axial, que possui mais osso trabecular. A etiologia dessa osteosclerose difusa não é bem compreendida, embora provavelmente reflita o efeito anabólico do hormônio da paratireoide. Apesar do aumento da radiodensidade, o osso é estruturalmente fraco

e propenso a fraturas por estresse. A coluna vertebral frequentemente demonstra uma aparência listrada (faixas alternadas de densidade aumentada ao longo das placas terminais vertebrais e densidade diminuída na porção central do corpo vertebral), também conhecida como coluna vertebral em “camisa de rúgbi”.

7.8. Hipoparatiroidismo

Geralmente é uma condição adquirida, causada por lesão iatrogênica das glândulas paratireoides, e também pode resultar de doença autoimune ou causas genéticas (por exemplo, síndrome de DiGeorge). Os achados radiográficos do hipoparatiroidismo refletem um aumento geral da massa óssea, incluindo osteosclerose generalizada ou localizada e espessamento cortical.

Hipotireoidismo congênito: diagnóstico tardio ou não tratado, leva a atraso na idade óssea e epífises femorais distais e tibiais proximais ausentes, irregulares ou fragmentadas. Pode ocorrer atraso no desenvolvimento dentário.

7.9. Hipertireoidismo

A manifestação esquelética mais comum do hipertireoidismo é a osteoporose. Cerca de 1% dos pacientes com doença de Graves podem apresentar acropaquia tireoidiana, que geralmente ocorre após o tratamento, quando o estado do paciente se torna eutireoideo ou hipotireoideo. Os achados radiográficos da acropaquia tireoidiana são mais bem observados nas mãos e nos pés, onde podem ser vistos baqueteamento digital, periostite e edema de tecidos moles. A periostite é maior ao longo das margens radiais das diáfises dos metacarpos, metatarsos e falanges médias e proximais. O edema de tecidos moles também pode ser observado na região pré-tibial. A exoftalmia pode ser visualizada em radiografias do crânio ou em imagens tomográficas da cabeça.

7.10. Acromegalia

Ocorre devido ao excesso de secreção de hormônio do crescimento. Os achados incluem: espessamento dos ossos do crânio, sela aumentada, bossa frontal, proeminência dos seios frontal e maxilar, crista supraorbital e arco zigomático; prognatismo (protrusão da mandíbula), aumento da mandíbula; tufo falangeal em forma de pá, exostoses, alargamento dos espaços articulares e espessura do coxim do calcanhar, espessamento da pele, ossificação da inserção do tendão, aumento dos sesamoides.

8. Conclusão

As doenças ósseas metabólicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam os ossos de forma difusa. Compreender o mecanismo subjacente dessas doenças auxilia na interpretação dos achados radiológicos e a realizar um diagnóstico correto.

Os exames de imagem, desde as radiografias convencionais até as técnicas mais avançadas e de pesquisa, são indispensáveis na gestão das doenças osteometabólicas, fornecendo as informações necessárias para diagnóstico preciso, planejamento terapêutico e monitoramento da progressão da doença ou resposta ao tratamento. Em pediatria, a aplicação desses métodos requer atenção rigorosa à proteção contra a radiação (princípio ALARA) e protocolos adaptados à idade.

As radiografias mantêm um valor persistente e uma relevância diagnóstica significativa na prática médica atual. São consideradas um teste diagnóstico rápido, barato, prontamente

disponível e confiável. Apesar da disponibilidade de métodos de imagem mais avançados, as radiografias continuam sendo uma ferramenta essencial.

9. Referências

- Augusto ACL, Goes PCK, Flores DV, Costa MAF, Takahashi MS, Rodrigues ACO, *et al.* Imaging Review of Normal and Abnormal Skeletal Maturation. *Radiographics*. 2022 May-Jun;42(3):861-879.
- Chang CY, Rosenthal DI, Mitchell DM, Handa A, Kattapuram SV, *et al.* Imaging Findings of Metabolic Bone Disease. *Radiographics*. 2016 Oct;36(6):1871-1887.
- Crim J. Bone radiographs: sometimes overlooked, often difficult to read, and still important. *Skeletal Radiol*. 2024 Sep;53(9):1687-1698.
- Mehany SN, Patsch JM. Imaging of pediatric bone and growth disorders: Of diagnostic workhorses and new horizons. *Wien Med Wochenschr*. 2021 Apr;171(5-6):102-110. doi: 10.1007/s10354-021-00815-z.
- Panwar J, Mathew AJ, Jindal N, Danda D. Utility of Plain Radiographs in Metabolic Bone Disease - A Case-Based Pictorial Review from a Tertiary Centre. *Pol J Radiol*. 2017 Jun 25; 82:333-344.
- Yu, Joseph S. *et al.* ACR Appropriateness Criteria® Osteoporosis and Bone Mineral Density: 2022 Update. *Journal of the American College of Radiology*, Volume 19, Issue 11, S417 - S432.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Por que as radiografias ainda são consideradas exames de imagem essenciais na imagem diagnóstica, apesar da disponibilidade de modalidades avançadas, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC)?

- a) Porque fornecem excelentes informações e contraste de tecidos moles.
- b) Porque eliminam completamente a exposição à radiação, ao contrário do que ocorre na TC.
- c) Porque são o exame padrão-ouro para avaliar a densidade mineral óssea areal em crianças.
- d) Porque são rápidas, de baixo custo e permitem a detecção e caracterização de lesões ósseas.

2. Em crianças com osteogênese imperfeita, a presença das *zebras lines* observadas nas metáfises em radiografias está associado a qual evento?

- a) Administração cíclica de terapia com bifosfonatos.
- b) Cicatrização de múltiplas microfraturas congênitas.
- c) Formação de calo hipertrófico, especialmente na OI tipo V.
- d) Ossificação anormal com múltiplos ossos wormianos.

3. De acordo com o princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), qual é o objetivo principal ao otimizar um exame radiológico?

- a) Substituir todos os exames de TC por RM para eliminar completamente o risco de radiação.
- b) Utilizar a dose de radiação ao nível mais baixo possível, mesmo que ocorra prejuízo na qualidade da imagem.
- c) Utilizar a menor quantidade de radiação necessária para obter as informações diagnósticas, sem comprometer a qualidade da imagem.
- d) Utilizar a quantidade de radiação que for necessária para obter a melhor qualidade da imagem possível, independentemente da faixa etária.

CAPÍTULO 10

Densitometria óssea em pediatria

Vanessa Radonsky e Sergio Setsuo Maeda

1. Introdução

Durante a infância e a puberdade ocorre um período crítico de aquisição de massa óssea, em que aproximadamente 50% do conteúdo mineral ósseo total é formado, com o maior ritmo de formação entre 10 e 14 anos, quando acontece o estirão de crescimento. Entre a segunda e a terceira década de vida se dá o pico de massa óssea, no qual cerca de 90% da massa óssea adulta já foi adquirida, sendo esse processo influenciado por fatores genéticos, hormonais (como estradiol, testosterona e IGF-1), nutricionais (cálcio, vitamina D), atividade física e o estágio puberal. O crescimento ósseo nessa fase depende do equilíbrio entre a formação e a remodelação óssea. Quando esse processo é comprometido por algum fator de risco, há redução da formação óssea, menor pico de massa óssea e aumento do risco de déficit persistente de massa óssea na vida adulta, predispondo à osteoporose e a fraturas por fragilidade.

2. Osteoporose na infância e adolescência

Em crianças, o termo “osteoporose” não deve ser utilizado apenas com base em achados densitométricos, pois a remodelação óssea e a capacidade de recuperação são diferentes das do adulto, e a maioria das fraturas em crianças saudáveis ocorre por mecanismos de baixo risco e não implica necessariamente doença óssea. Dessa forma, em pediatria, a osteoporose é definida como uma condição caracterizada por fragilidade óssea aumentada, resultando em risco elevado de fraturas por baixo impacto, e não pode ser diagnosticada apenas por critérios densitométricos.

Segundo a *International Society of Clinical Densitometry* (ISCD 2019), a definição de osteoporose exige a presença de pelo menos um dos critérios descritos no quadro 1.

Ocorrência de uma ou mais fraturas vertebrais por fragilidade (sem doença local ou trauma de alta energia), independentemente do valor da densidade mineral óssea (DMO);

OU

DMO baixa para a idade (Z-score $\leq -2,0$)

associada a um histórico clínico de fraturas por fragilidade:

Duas ou mais fraturas de ossos longos antes dos 10 anos ou

Três ou mais fraturas de ossos longos antes dos 19 anos.

Quadro 1. Diagnóstico de osteoporose em crianças e adolescentes.

3. Indicações de DXA em crianças e adolescentes

Antes de solicitar qualquer exame diagnóstico é fundamental que o médico assistente avalie com clareza porque o exame está sendo pedido e de que forma o resultado orientará a conduta clínica. A mensuração da DMO e do CMO (conteúdo mineral ósseo) por DXA (*Dual X-ray Absorptiometry*) é um elemento essencial no cuidado de crianças e

adolescentes expostos a condições que possam atrapalhar a aquisição adequada de massa óssea, desequilibrar os processos de formação e reabsorção e, conseqüentemente, elevar o risco de fragilidade óssea. Nessa faixa etária, o propósito central da avaliação por DXA é reconhecer quem pode se beneficiar de intervenções, farmacológicas ou não, para reduzir a probabilidade de fraturas, seja em prevenção primária ou secundária.

Desse modo, a DXA é particularmente útil em diversos cenários, como na avaliação de crianças com histórico de fraturas recorrentes, em portadores de doenças crônicas ou em quem faz uso de medicamentos que possam comprometer a saúde óssea, e no acompanhamento terapêutico (por exemplo, em osteoporose secundária ao uso de glicocorticoide em tratamento com bisfosfonatos). O quadro 2 lista possíveis condições e exposições que justifiquem considerar a realização da DXA.

Doenças ósseas primárias

- Osteoporose juvenil idiopática
- *Osteogenesis imperfecta*
- Síndrome osteoporose pseudoglioma

Doenças ósseas secundárias

- Câncer: leucemia linfocítica aguda
- Deficiência nutricional: deficiência na ingestão de cálcio e vitamina D, deficiência energética
- Estado inflamatório crônico: doença inflamatória intestinal, doença celíaca, mastocitose
- Doenças crônicas: anemia falciforme, doença renal crônica
- Imobilização crônica: paralisia cerebral, epidermólise, miopatia (distrofia muscular de Duchenne), grande queimado, atrofia muscular espinhal
- Doenças endócrinas: anorexia, diabetes *mellitus* tipo 1, síndrome de Turner, hipogonadismo, hipercortisolismo
- Causas genéticas: síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos, galactosemia
- Transplante: medula óssea e órgãos sólidos
- Medicamentos: glicocorticoides, anticonvulsivantes, quimioterapia, metotrexate

Quadro 2. Doenças e medicações que podem afetar a densidade mineral óssea.

Pacientes com fraturas patológicas ou fraturas espontâneas (sem trauma) também devem ser encaminhados para avaliação por DXA. Da mesma forma, fraturas decorrentes de quedas de sua própria altura ou menores, as chamadas fraturas de baixo impacto, levantam suspeita de fragilidade. Quanto ao seguimento, a repetição do exame costuma ser adequada a cada 12 a 24 meses. Em casos de tratamentos que impactam diretamente a qualidade óssea, pode-se considerar um intervalo de 6 meses. Reavaliações periódicas auxiliam a verificar se o ganho de massa óssea no período foi adequado ou se há necessidade de manter a intervenção.

4. Avaliação da massa óssea em pediatria

A densitometria óssea é um exame que permite detectar e quantificar a redução da massa óssea, sendo fundamental para orientar e monitorar a resposta ao tratamento de doenças como a osteoporose. Entre as técnicas disponíveis, a absorciometria por dupla energia de raios X (DXA) é a mais utilizada, pois oferece aquisição rápida, alta precisão, segurança, baixa dose de radiação, custo relativamente baixo e ampla disponibilidade.

O princípio da DXA baseia-se na atenuação diferencial de dois feixes de raios X com energias distintas, o que possibilita separar os componentes ósseo, adiposo e magro do corpo, além de estimar o conteúdo mineral ósseo (CMO). A DXA é reconhecida como o método de referência para avaliação da densidade mineral óssea, sendo utilizada tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento terapêutico.

Os sítios esqueléticos preferenciais para medidas de DXA em crianças são a coluna lombar (L1–L4) e o corpo total, excluindo a cabeça (*Total Body Less Head* — TBLH). A calota craniana deve ser deixada fora da análise do corpo total, porque representa uma parcela grande da massa óssea, mas sofre pouca variação com crescimento, atividade ou doença; incluí-la pode mascarar ganhos ou perdas em outros locais do esqueleto.

As avaliações da região do quadril (quadril total ou colo femoral) tendem a ser menos confiáveis em pacientes mais jovens (<13 anos) pela dificuldade de identificar marcos anatômicos nessa área. Regiões alternativas de interesse são indicadas em situações especiais. A avaliação do fêmur distal lateral é útil em crianças com distúrbios de imobilização e naquelas com contraturas que impedem o posicionamento adequado para estudos de coluna ou corpo total. O rádio distal pode ser medido em pacientes que excedem o limite de peso da mesa do DXA ou que não conseguem se transferir para a mesa por problemas de mobilidade. A análise de sítios alternativos também pode ser necessária quando há material metálico (por exemplo, hasteamento para escoliose) nas regiões padrão de avaliação.

5. Considerações de ajuste da DXA na população pediátrica

Nesta população, a densidade mineral óssea (DMO) da criança é confrontada com a média de uma população de referência pareada por idade e sexo; idealmente, essa referência também considera raça/etnia e outros fatores relevantes, como estágio puberal e estatura. Nessa faixa etária, a interpretação dos exames de DXA deve usar o *Z-score* da DMO, que expressa, em desvios-padrão, o quanto a medida do paciente se afasta da média do grupo de referência, e não o *T-score*, empregado em adultos.

O quadro 3 apresenta a interpretação dos valores de *Z-score* da DMO areal em pediatria, de acordo com as recomendações da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD). Quando houver discrepância entre os *Z-scores* da DMO da coluna lombar (L1–L4) e do corpo total menos cabeça (TBLH), deve-se adotar o menor valor para fins diagnósticos.

Z-score da DMO de coluna lombar (L1-L4) e corpo total menos cabeça	Interpretação
> -2 desvios-padrão	Massa óssea ou densidade mineral óssea adequada para a idade
≤ -2 desvios-padrão	Baixa massa óssea ou densidade mineral óssea para a idade

Quadro 3. Interpretação da DMO por DXA em pediatria, a partir do *Z-score*.

É fundamental lembrar que uma DMO baixa pela DXA não equivale, por si só, a um maior risco de fratura pelas limitações técnicas do método. A DXA fornece o conteúdo mineral ósseo (CMO), em g (gramas), e a área óssea (cm^2); a partir delas, calcula-se a densidade mineral óssea areal (DMOa), em g/cm^2 , e não uma densidade mineral volumétrica real, em g/cm^3 . Por isso, a medida é dependente do tamanho corporal e sofre influência do crescimento: tende a subestimar a DMO em crianças baixas para a idade e a superestimar em crianças altas para a idade (figura 1). Como a DXA mede DMO e CMO de forma influenciada pelo tamanho ósseo, recomenda-se ajustar tanto o Z-score da DMO quanto o CMO. O ajuste pode ser feito pela idade óssea, pela idade-estatura ou pela densidade mineral aparente, sendo que o método ideal segue controverso.

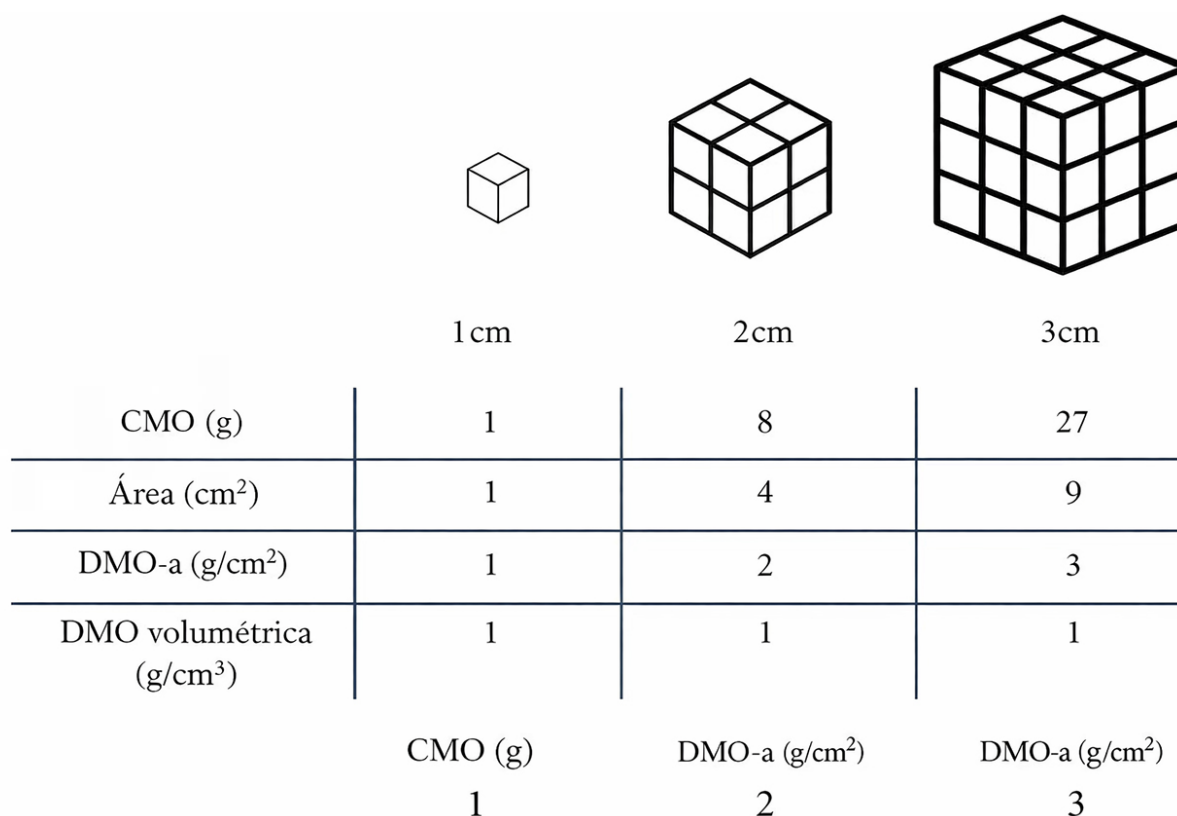


Figura 1. Diferença entre a densidade mineral óssea volumétrica e areal em diferentes tamanhos de ossos, quando avaliados pela DXA. Fonte: Figura produzida pelos autores.

6. Outras avaliações da saúde óssea em pediatria a partir da DXA

6.1. Avaliação de fraturas vertebrais (VFA)

A alta prevalência de fraturas vertebrais (FV) é reconhecida como uma consequência clínica importante não apenas em crianças e adolescentes com doença óssea primária, como também na osteoporose secundária. A maioria das FV é clinicamente silenciosa, e sua frequência pode ser substancialmente maior quando são empregados métodos de vigilância ativa. A avaliação de fratura vertebral (VFA, *vertebral fracture assessment*) permite detectar FV por meio de imagens laterais da coluna obtidas por DXA, reduzindo a exposição à radiação. Assim como na radiografia simples, a gravidade da fratura vertebral pelo VFA é caracterizada a partir da classificação semiquantitativa de Genant, em deformidade vertebral leve, moderada e grave, conforme a figura 2.



Figura 2. Classificação semiquantitativa de Genant para fraturas vertebrais (adaptado de Genant, J. Bone Miner Res, 1993).

6.2. Escore de osso trabecular

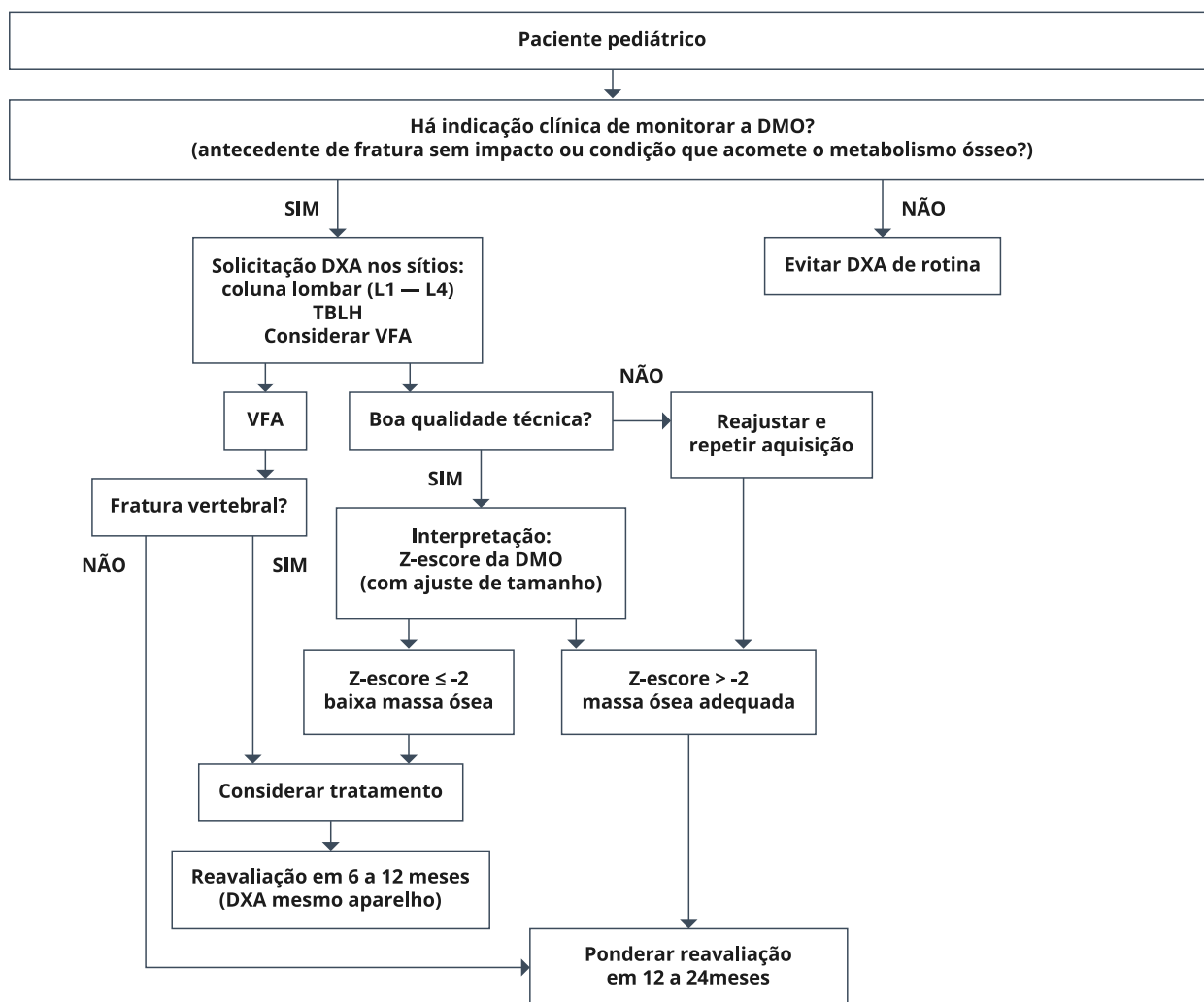
O escore de osso trabecular (TBS, *trabecular bone score*) é que avalia o tom de cinza dos *pixels* das imagens de DXA da coluna lombar, trazendo informações a respeito da microarquitetura trabecular óssea, complementando a avaliação da DXA por prover informações adicionais sobre a homogeneidade e a integridade estrutural do osso trabecular, sendo útil especialmente em situações em que a densidade mineral óssea pode ser limitada, como tamanho corporal, maturação esquelética ou condições específicas.

O TBS tem uso bem estabelecido como preditor independente de fraturas em adultos. Em pediatria, embora exista uma base robusta de dados para indivíduos de 5 a 20 anos e já esteja disponível uma base brasileira de referência, sua utilidade como descritor da saúde óssea, marcador de risco de fraturas e indicador do impacto de intervenções farmacológicas na massa óssea ainda está em consolidação. Assim, o TBS representa um avanço importante na avaliação da saúde óssea, mas seu emprego rotineiro em pediatria exige mais estudos para definir padrões sólidos e confirmar sua aplicabilidade prática na clínica.

7. Conclusão

A DXA é uma ferramenta valiosa na avaliação da saúde óssea de crianças e adolescentes, sobretudo na presença de condições clínicas que podem comprometer a aquisição de massa óssea e elevar o risco de fraturas já na faixa etária pediátrica. O objetivo é obter dados para decisões clínicas conscientes em pacientes com distúrbios osteometabólicos. Para o bom uso da DXA é importante selecionar adequadamente o paciente, orientar o preparo, seguir o protocolo de aquisição e interpretação e reconhecer as limitações do método para esta faixa etária. Aplicada corretamente, a DXA em pediatria possibilita uma assistência personalizada, mais eficaz e abrangente da saúde óssea.

8. Fluxograma



Fonte: figura produzida pelos autores.

9. Referências

- Łupińska A, Aszkiełowicz S, Zygmunt A, Lewiński A, Stawerska R. The Prevalence of Reduced Bone Mineral Density and the Impact of Specific Auxological Factors and Hormones on Bone Mass in Children with Endocrine Disorders. *J Clin Med* [Internet]. 2025 Apr 25;14(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14092988>.
- Di Taranto R, Amati A, Crotti C, Baldo F, Costi S, Marino A, *et al*. The assessment and management of bone health in pediatric onset rheumatological diseases from early age to adulthood: A critical overview. *Autoimmun Rev*. 2025 Jul 19;24(11):103886.
- Bachrach LK, Gordon CM, SECTION ON ENDOCRINOLOGY. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Oct;138(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2398>.
- Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5):e2088–97.

- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014 Mar 20;17(2):219–24.
- Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1266986.
- Guss CE, McAllister A, Gordon CM. DXA in Children and Adolescents. *J Clin Densitom.* 2021 Jan-Mar;24(1):28–35.
- Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, *et al.* Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019 Jul 5;22(4):453–71.
- Weber DR, Boyce A, Gordon C, Högl W, Kecskemethy HH, Misra M, *et al.* The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019 Jul 10;22(4):567–89.
- Crabtree N, Ward K. Bone Densitometry: Current Status and Future Perspective. *Endocr Dev.* 2015 Jun 12;28:72–83.
- Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, *et al.* Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1265–73.
- Kyriakou A, Shepherd S, Mason A, Faisal Ahmed S. A critical appraisal of vertebral fracture assessment in paediatrics. *Bone.* 2015 Dec;81:255–9.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137–48.
- Fraga MM, de Sousa FP, Szejnfeld VL, de Moura Castro CH, de Medeiros Pinheiro M, Terreri MT. Trabecular bone score (TBS) and bone mineral density (BMD) analysis by dual X-ray absorptiometry (DXA) in healthy Brazilian children and adolescents: normative data. *Arch Osteoporos.* 2023 Jun 15;18(1):82.
- Kalkwarf HJ, Shepherd JA, Hans D, Gonzalez Rodriguez E, Kindler JM, Lappe JM, *et al.* Trabecular Bone Score Reference Values for Children and Adolescents According to Age, Sex, and Ancestry. *J Bone Miner Res.* 2022 Apr;37(4):776–85.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Qual opção reflete corretamente a abordagem diagnóstica de osteoporose em pediatria?

- a) DMO baixa isolada não define osteoporose; fraturas devem integrar o diagnóstico.
- b) Z-score ≤ -2 é suficiente para o diagnóstico em qualquer criança.
- c) Um único Z-score ≤ -1 já confirma osteoporose.
- d) Achado acidental de fratura vertebral não tem relevância diagnóstica.

2. Sobre o uso de DXA em crianças e adolescentes, qual alternativa está correta?

- a) O diagnóstico deve usar T-score, preferindo fêmur total como sítio padrão.
- b) Os sítios recomendados são coluna lombar PA (L1–L4) e corpo total menos cabeça (TBLH), com interpretação pelo Z-score.
- c) DMO baixa isolada na DXA é suficiente para diagnosticar osteoporose pediátrica.
- d) Não é necessário ajuste por tamanho ósseo na interpretação.

3. O uso da VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) em pediatria:

- a) É contraindicado por ter maior dose de radiação do que a radiografia.
- b) Detecta fraturas vertebrais por imagens laterais via DXA, com baixa radiação.
- c) Só é útil quando a DXA lombar é normal.
- d) Substitui a necessidade de avaliação clínica.

CAPÍTULO 11

Biópsia óssea em pediatria

Emilia Maria Dantas Soeiro

1. Introdução

Desde a sua introdução na década de 1960, a biópsia óssea passou por importantes avanços tanto em relação à técnica quanto à segurança e aplicabilidade, tornando-se o padrão-ouro para a avaliação da microarquitetura óssea, do processo de remodelação e da mineralização, tanto em adultos quanto em crianças. Essa técnica se consolidou como uma ferramenta essencial para a compreensão das alterações histológicas, estruturais e funcionais do tecido ósseo, sendo amplamente empregada na investigação de diversas condições clínicas, incluindo doenças metabólicas, infecciosas, inflamatórias e neoplásicas.

Ao mesmo tempo, o desenvolvimento de tecnologias de imagem, como a absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), a tomografia computadorizada de alta resolução periférica (HR-pQCT) e a microtomografia computadorizada (micro-CT), permitiram o aprimoramento das avaliações não invasivas da densidade mineral óssea, bem como da estrutura trabecular e cortical. Ainda que esses métodos tenham contribuído significativamente para o diagnóstico e o acompanhamento de doenças ósseas, eles não são capazes de substituir a biópsia óssea na análise dos aspectos celulares, moleculares e dinâmicos do metabolismo ósseo, particularmente no que se refere a processos de formação, reabsorção e mineralização da matriz óssea.

Atualmente, há um esforço contínuo na busca por métodos diagnósticos alternativos, menos invasivos, que ofereçam precisão equivalente à da biópsia óssea. Entretanto, até o momento, nenhuma abordagem alcançou a mesma acurácia diagnóstica, particularmente em contextos clínicos, como a osteodistrofia renal, doenças ósseas genéticas, uso prolongado de corticosteroides ou suspeita de osteomalácia. Nessas situações, a biópsia continua sendo indispensável para orientar o diagnóstico diferencial, definir estratégias terapêuticas e monitorar a resposta ao tratamento.

2. Biópsia óssea em pediatria

A biópsia óssea tem indicações precisas e, geralmente, ocorre em casos em que há suspeita de distúrbios metabólicos ósseos complexos ou quando os métodos de imagem e os marcadores bioquímicos não são suficientes para estabelecer um diagnóstico definitivo. A biópsia óssea é uma ferramenta valiosa que possibilita a avaliação direta de três dimensões fundamentais do tecido ósseo — volume, mineralização e remodelação —, permitindo a obtenção de informações cruciais sobre a qualidade e o estado funcional do osso. Em pediatria, essa análise ganha uma importância ainda maior, uma vez que o esqueleto infantil está em constante transformação.

Durante a infância e adolescência, o osso apresenta características biológicas e estruturais distintas das observadas no adulto. O volume ósseo aumenta progressivamente, com crescimento tanto longitudinal quanto na espessura das estruturas cortical e trabecular. Esse processo é mediado pela modelação óssea, mecanismo pelo qual osteoblastos e osteoclastos atuam em diferentes superfícies ósseas, promovendo a expansão e a

conformação do esqueleto em desenvolvimento. Simultaneamente, ocorre a remodelação óssea, que consiste na substituição contínua do tecido ósseo antigo por osso novo, mantendo a integridade estrutural, promovendo o reparo de microdanos e regulando o conteúdo mineral. Em crianças, a remodelação é mais intensa do que em adultos, refletindo a elevada taxa de renovação e crescimento esquelético. A mineralização, por sua vez, envolve a deposição de cristais de hidroxapatita sobre a matriz osteoide recém-sintetizada.

2.1. Análise do material de biópsia óssea por meio da histomorfometria

A histomorfometria é a principal técnica utilizada para a análise do material de biópsia, e permite uma avaliação qualitativa e quantitativa do tecido ósseo. A partir de cortes histológicos obtidos por biópsia óssea, geralmente processados em resina plástica (metilmetacrilato), é possível mensurar com precisão os parâmetros estruturais, de formação e de reabsorção óssea. Quando realizada com dupla marcação por tetraciclina, permite a avaliação dinâmica da formação óssea.

Os parâmetros histomorfométricos para avaliação seguem uma padronização proposta pela *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR), garantindo uniformidade na nomenclatura e comparabilidade entre estudos. Esses parâmetros são organizados em três grandes grupos: estruturais; estáticos de formação e de reabsorção; e de mineralização (quadro 1).

Parâmetros estruturais	
Volume ósseo BV/TV (%)	Espessura trabecular Tb.Th (μm)
Número de trabéculas Tb.N (/mm ou mm. 1)	Separação trabecular Tb.Sp (μm)
Parâmetros estáticos de formação óssea	
Espessura osteoide O.Th (μm)	Superfície osteoide OS/BS (%)
Volume osteoide OV/BV (%)	Superfície osteoblástica Ob.S/BS (%)
Parâmetros estáticos de reabsorção	
Superfície de reabsorção ES/BS (%)	Superfície osteoclástica Oc.S/BS (%)
Volume de fibrose Fb.V/TV (%)	
Parâmetros de mineralização	
Superfície de mineralizante MS/BS (%)	Taxa de formação óssea BFR/BS ($\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{dia}$)
Taxa de aposição mineral MAR ($\mu\text{m}/\text{dia}$)	Taxa de formação óssea corrigida AJ.AR ($\mu\text{m}/\text{dia}$)
Continua na próxima página.	

Intervalo de tempo para a mineralização Mlt (dias)	
Depósito de metais	
Superfície recoberta por ferro (Fe.S/BS) %	Superfície recoberta por alumínio (Al.S/BS) %

Quadro 1. Parâmetros da histomorfometria óssea. Fonte: J Bras Nefrol. 2025 Jan-Mar;47(1):e20240054. Autorizada pelo autor.

Quanto à análise desses parâmetros para a população pediátrica, Glorieux *et al.* (2000) e Parfitt *et al.* (2000) estabeleceram valores de referência específicos, considerando as diferentes fases de maturação esquelética. É fundamental que a interpretação dos achados histomorfométricos em crianças seja sempre contextualizada. A idade cronológica, o estágio de desenvolvimento puberal (Tanner), o ritmo de crescimento e o quadro clínico são variáveis indispensáveis para diferenciar alterações fisiológicas de processos patológicos. Características que poderiam sugerir distúrbios metabólicos do osso em adultos, como amplas áreas de osteoide ou elevada atividade osteoclástica, podem, na infância, representar simplesmente um esqueleto em rápida adaptação e desenvolvimento.

2.2. Outras análises a partir da biópsia óssea

Embora a histomorfometria seja o principal método de análise do tecido ósseo obtido por biópsia, o material coletado também pode ser utilizado para uma variedade de outras avaliações laboratoriais que ampliam o entendimento sobre a qualidade, função e metabolismo ósseo.

A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) permite a detecção e quantificação de proteínas envolvidas no metabolismo ósseo, como marcadores de formação (por exemplo: osteocalcina, osteopontina), reabsorção (por exemplo: catepsina K), sinalização osteoblástica (por exemplo: RUNX2, osterix) e da via RANK/RANKL/OPG, essencial para a regulação do equilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos. Além disso, podem ser avaliadas proteínas específicas, como o FGF23, a esclerostina (inibidor da via Wnt/ β -catenina) e o DMP1.

Além da imuno-histoquímica, a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a microscopia eletrônica de transmissão (MET) são métodos que permitem a análise ultraestrutural do osso, visualizando com maior precisão elementos da matriz mineral e da organização do tecido ósseo.

Outra possibilidade é a realização da microtomografia computadorizada (micro-CT), que pode ser feita diretamente no fragmento de biópsia para avaliação tridimensional da microarquitetura óssea, permitindo medidas quantitativas do volume trabecular, da espessura trabecular, da conectividade estrutural e da relação entre osso cortical e trabecular.

A análise de composição mineral por meio da espectroscopia por energia dispersiva de raios X (EDX) ou espectroscopia Raman permite avaliar a composição química do osso, incluindo a razão cálcio/fósforo, a presença de cristais anômalos e a maturação da matriz mineral. Esses métodos são utilizados principalmente em pesquisa, mas têm aplicabilidade crescente na caracterização de doenças metabólicas.

Embora não seja rotina, em situações específicas, como em doenças ósseas hereditárias raras, o material da biópsia pode ser utilizado para extração de RNA ou DNA, permitindo estudos de expressão gênica ou mutações específicas.

A incorporação dessas técnicas amplia o valor diagnóstico e prognóstico da biópsia óssea, tornando-a não apenas uma ferramenta morfológica, mas também funcional, estrutural e molecular.

2.3. Técnica de realização da biópsia óssea em crianças

A realização adequada da biópsia óssea é fundamental para garantir a qualidade do material obtido e, conseqüentemente, a confiabilidade dos dados histomorfométricos. A escolha da técnica, do instrumental e da abordagem deve considerar tanto a segurança do paciente quanto a integridade do fragmento ósseo, especialmente em crianças, cujo esqueleto está em desenvolvimento e apresenta particularidades anatômicas importantes.

Pacientes pediátricos raramente toleram o procedimento com anestesia local isolada. Portanto, anestesia geral ou sedação profunda associada à anestesia local é geralmente recomendada, especialmente em pacientes com menos de 12 anos ou com pouca cooperação.

A crista ilíaca é o local preferencial para a realização da biópsia óssea, devido à sua fácil acessibilidade, boa representação do osso trabecular e baixo risco de complicações. Tanto o lado direito quanto o esquerdo podem ser utilizados, sendo a decisão geralmente baseada na preferência do operador e em considerações clínicas locais. A abordagem pode ser horizontal ou vertical, cada uma com vantagens e limitações. A abordagem horizontal, preferida em crianças, permite a obtenção de um fragmento contendo as duas corticais ósseas separadas por osso trabecular, sendo especialmente útil para análise estrutural. Já a abordagem vertical resulta predominantemente em osso trabecular, podendo ser vantajosa em contextos em que essa análise é prioritária.

O procedimento pode ser realizado com trefinas manuais ou por meio de brocas elétricas. Em alguns centros especializados utiliza-se a trefina modificada de Bordier, com diâmetro de 5 a 7 mm. Há uma tendência atual de realizar a biópsia óssea com agulha de menor calibre, buscando ser menos invasivo no procedimento sem comprometer a qualidade da amostra.

A depender do diâmetro da agulha e do trocater, pode ser necessária uma pequena incisão na pele. Após a introdução da agulha na pele, realiza-se uma rotação manual com pressão constante, de forma progressiva e controlada, até atravessar o córtex e atingir a região trabecular. A obtenção do cilindro ósseo exige cuidado para evitar esmagamento ou fraturas, posto que a amostra ideal deve conter as duas corticais e a região trabecular central, principalmente quando utilizada a via transilíaca. Uma vez atingida a profundidade adequada, a agulha é girada cuidadosamente para desprender o fragmento, que então é retirado.

Imediatamente após a coleta, o cilindro ósseo deve ser colocado em solução apropriada, geralmente etanol a 70% ou fixadores específicos, para posterior inclusão em metilmetacrilato, método que preserva a estrutura mineralizada sem necessidade de descalcificação.

Para a avaliação dinâmica, recomenda-se o uso prévio de antibióticos fluorescentes, como tetraciclina ou demeclociclina, que se incorporam à matriz em mineralização e permitem a marcação óssea. A administração ocorre em dois ciclos de dois dias, separados por um

intervalo livre de 10 a 12 dias, e a biópsia é realizada entre 2 e 5 dias após o segundo ciclo. As doses habituais são de 10 a 15 mg/kg/dia para a tetraciclina (em duas a três tomadas diárias) e de 15 a 20 mg/kg/dia para a demeclociclina (divididas em três tomadas diárias).

As complicações associadas à biópsia óssea são incomuns, ocorrendo em menos de 1% dos casos, e incluem hematoma local, dor prolongada, infecção e, mais raramente, fraturas, em casos de osteopenia grave. A execução por equipe treinada, com técnica padronizada e anestesia adequada, reduz significativamente esses riscos.

3. Biópsia óssea em algumas condições pediátricas

A biópsia óssea com histomorfometria quantitativa é uma ferramenta valiosa na avaliação das alterações esqueléticas na infância. Cada condição clínica apresenta padrões ósseos específicos, exigindo interpretação individualizada conforme o contexto do paciente. Abaixo exemplificaremos algumas dessas condições.

- **Doença inflamatória intestinal (DII):** em crianças com diagnóstico recente de DII já é possível identificar alterações ósseas precoces e subclínicas. Estudo histomorfométrico realizado na crista ílica demonstrou afinamento cortical e redução da atividade de formação óssea, mesmo antes do início de terapias imunossupressoras ou com corticosteroides. Esses achados sugerem que a inflamação sistêmica, inerente à DII, pode impactar negativamente o metabolismo ósseo desde os estágios iniciais da doença.
- **Osteogênese imperfeita (OI):** na osteogênese imperfeita, as biópsias ósseas geralmente revelam aumento dos índices referentes à atividade osteoclástica. Essa elevação parece refletir uma tentativa de compensação pela contínua perda de integridade estrutural. Uma revisão sistemática recente confirmou essa tendência, demonstrando uma associação entre o aumento da atividade osteoclástica e o fenótipo clínico grave da doença.
- **Osteodistrofia renal (doença renal crônica):** a biópsia óssea permanece como o método padrão-ouro para caracterizar as alterações ósseas em crianças com doença renal crônica. Enquanto estudos internacionais frequentemente descrevem um padrão de alta remodelação óssea, no Brasil observa-se predominantemente um perfil de baixa remodelação. Além disso, alteração de mineralização tem sido identificada em fases precoces da doença, indicando distúrbio precoce da homeostase óssea.
- **Uso crônico de glicocorticoides:** crianças submetidas a tratamento prolongado com glicocorticoides, especialmente no contexto de doenças reumáticas, apresentam alterações ósseas significativas. À análise histomorfométrica observa-se afinamento das trabéculas, aumento do espaço intertrabecular e marcada redução da formação óssea. Esses achados refletem a fragilidade esquelética frequentemente observada nesses pacientes.
- **Lesões ósseas com suspeita de tumor:** nos casos de lesões ósseas suspeitas de neoplasia, a biópsia percutânea guiada por imagem tem mostrado ser altamente eficaz. Revisões sistemáticas confirmam a elevada acurácia desse método na distinção entre lesões benignas e malignas, o que contribui significativamente para o diagnóstico precoce e o planejamento terapêutico adequado.
- **Diabetes mellitus tipo 1:** mesmo em pacientes jovens com diabetes tipo 1 são observadas alterações na qualidade óssea, incluindo menor densidade mineral e alterações na microarquitetura trabecular. Esses achados refletem um impacto

negativo da doença sobre o processo de mineralização, contribuindo para a maior susceptibilidade a fraturas.

No quadro 2 apresentamos um resumo das alterações histomorfométricas nas diversas condições pediátricas.

Situação clínica	Achados histomorfométricos
Doença inflamatória intestinal (DII)	Cortical delgada; atividade de formação óssea reduzida.
Osteogênese imperfeita (OI)	Aumento dos índices osteoclásticos.
Osteodistrofia renal (DRC)	Turnover alto, baixo; distúrbios precoces de mineralização.
Uso crônico de glicocorticoides	Afinamento trabecular; formação óssea diminuída.
Lesões ósseas (suspeita de tumor)	Biópsia guiada com alta acurácia diagnóstica.
Diabetes tipo 1	Redução da mineralização; comprometimento da microarquitetura.

Quadro 2. Alterações histomorfométricas em condições pediátricas. Fonte: tabela elaborada pelo autor.

A diversidade dos padrões histomorfométricos observados nessas condições reforça a relevância da biópsia óssea na prática clínica pediátrica. A biópsia óssea permanece como o método mais completo e confiável para a avaliação do metabolismo ósseo (quadro 3). Sua realização, embora invasiva, fornece informações indispensáveis para o diagnóstico, prognóstico e decisão terapêutica. O conhecimento e a correta interpretação dos achados histomorfométricos são essenciais para o manejo clínico integrado e personalizado desses pacientes.

Importância da biópsia óssea	Padrão-ouro para avaliar microarquitetura, remodelação e mineralização óssea. Indispensável em doenças como osteodistrofia renal, osteomalácia e uso prolongado de corticoides.
Particularidades pediátricas	Remodelação e modelação óssea na infância. Interpretação deve considerar idade, estágio puberal e crescimento.
Histomorfometria óssea	Técnica padrão para a análise da biópsia. Classificação dos parâmetros estruturais, estáticos de formação/reabsorção e de mineralização. Valores de referência específicos para a população pediátrica.
Técnicas complementares	IHQ, MEV, MET, micro-CT, EDX/Raman, análise genética. Ampliam o valor diagnóstico da biópsia.
Continua na próxima página.	

Técnica de realização	Preferência por crista íliaca com abordagem horizontal. Anestesia geral ou sedação profunda é geralmente necessária. O fragmento ideal contém as duas corticais e osso trabecular.
Condições clínicas específicas	DII: baixa formação óssea; OI: ↑ osteoclastos; DRC: padrão variável de turnover; glicocorticoides: trabéculas finas e ↓ formação; tumores: biópsia guiada eficaz; DM1: ↓ mineralização.

Quadro 3. Orientações gerais sobre a biópsia óssea em pediatria. Fonte: quadro elaborado pelo autor.

4. Referências

- Evenepoel P, *et al.* Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):645-652.
- Lalayiannis AD, *et al.* Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? *Pediatr Nephrol.* 2020 Jun;35(6):937-957.
- Marques IDB, *et al.* Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1675–83.
- Evenepoel P, *et al.* Bone biopsy practice patterns across Europe: the European renal osteodystrophy initiative—a position paper. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(10):1608-1613.
- Ferreira AC, *et al.* The Role of Bone Biopsy in the Management of CKD-MBD. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):528-538.
- Barreto FC, *et al.* Bone biopsy in nephrology practice. *J Bras Nefrol.* 2018;40(4):366-374.
- Carvalho C, *et al.* The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol.* 2016;29(5):617–26.
- Dempster DW, *et al.* Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):2–17.
- Parfitt AM, *et al.* Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone.* 2000;27(4):487–94.
- Glorieux FH, *et al.* Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone.* 2000;26(2):103–9.
- Soeiro EMD, *et al.* DOMINÓ Registry: study protocol on mineral and bone disease (DOença MINeral e Óssea) of chronic kidney disease in pediatrics in Brazil. *J Bras Nefrol.* 2025 Jan-Mar;47(1):e20240054.
- Vidoni A, *et al.* Paediatric bone lesions: diagnostic accuracy of imaging correlation and CT-guided needle biopsy for differentiating benign from malignant lesions. *Br J Radiol.* 2021;94(1120):20201234.

- Gomes SA, *et al.* Usefulness of a quick decalcification of bone sections embedded in methyl methacrylate: an improved method for immunohistochemistry. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(1):110-3.
- Lafage-Proust MH, *et al.* European Renal Osteodystrophy initiative of the CKD-MBD working group of the European Renal Association. Bone histomorphometry for the diagnosis of renal osteodystrophy - a European consensus statement. *Bone.* 2025 Oct; 199: 117544.
- Ward LM, Rauch F, Matzinger MA, Benchimol EI, Boland M, Mack DR. Iliac bone histomorphometry in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2010 Feb;21(2):331-7.
- Aksornthong S, Patel P, Komarova SV. Osteoclast indices in osteogenesis imperfecta: systematic review and meta-analysis. *JBMR Plus.* 2024 Aug 21;8(11):ziae112.
- Soeiro EMD, *et al.* Association of parathormone and alkaline phosphatase with bone turnover and mineralization in children with CKD on dialysis: effect of age, gender, and race. *Pediatr Nephrol.* 2020 Jul;35(7):1297-1305.
- Harrington J, *et al.* Bone histomorphometric changes in children with rheumatic disorders on chronic glucocorticoids. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):58.
- Yen C, *et al.* Image-Guided Percutaneous Needle Biopsy for Benign and Malignant Bone Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Skeletal Radiol.* 2023;52(1):39-46.
- Franceschi R, *et al.* Bone Geometry, Quality, and Bone Markers in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(6):657-665.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Qual é a principal limitação dos métodos de imagem como DXA, HR-pQCT e micro-CT em relação à biópsia óssea?

- a) São incapazes de avaliar a estrutura cortical do osso.
- b) Eles não conseguem medir a densidade mineral óssea com precisão.
- c) Substituem completamente a biópsia óssea na avaliação de doenças ósseas.
- d) Não oferecem informações sobre os aspectos celulares e dinâmicos do metabolismo ósseo.

2. Qual das alternativas a seguir corresponde a um achado histomorfométrico típico na osteogênese imperfeita em crianças?

- a) Aumento da espessura cortical.
- b) Aumento da atividade osteoclástica.
- c) Redução da atividade de formação óssea.
- d) Mineralização normal com trabéculas espessas.

3. Qual das técnicas a seguir permite a avaliação dinâmica da formação óssea em uma biópsia?

- a) Imuno-histoquímica.
- b) Espectroscopia Raman.
- c) Marcação com tetraciclina.
- d) Microscopia eletrônica de varredura.

UNIDADE 3

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO
MINERAL E ÓSSEO

CAPÍTULO 12

Hipoparatiroidismo

Julienne Ângela Ramires de Carvalho

1. Introdução

O hipoparatiroidismo (HPT) é uma condição rara caracterizada pela produção insuficiente ou ausente de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides, resultando em hipocalcemia e hiperfosfatemia. Em crianças e adolescentes, o HPT apresenta particularidades relevantes relacionadas à etiologia, à apresentação clínica e às repercussões sobre o crescimento, o desenvolvimento somático e o neurodesenvolvimento. Diferentemente do que ocorre na população adulta, em que a causa mais frequente é o HPT adquirido, especialmente após procedimentos cirúrgicos, na faixa etária pediátrica predominam as causas genéticas, congênitas e sindrômicas, muitas vezes associadas a manifestações multissistêmicas.

O PTH desempenha papel central na homeostase do cálcio e do fósforo, atuando principalmente em dois órgãos-alvo: os rins e o esqueleto. Nos rins, estimula a reabsorção tubular distal de cálcio, reduz a reabsorção de fósforo e ativa a enzima 1 α -hidroxilase, responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, a forma biologicamente ativa da vitamina D. No intestino, a forma ativa da vitamina D aumenta a absorção de cálcio e fósforo, enquanto no osso o PTH regula o remodelamento ósseo. A deficiência de PTH compromete esses mecanismos fisiológicos, levando a alterações laboratoriais e manifestações clínicas características do HPT.

Na infância, a hipocalcemia pode se manifestar de forma aguda e potencialmente grave, com convulsões, tetania, laringoespasma e instabilidade cardiorrespiratória, ou de forma crônica e insidiosa, com repercussões neurológicas, psiquiátricas, renais e ósseas a longo prazo. O reconhecimento precoce, a investigação etiológica adequada e o manejo terapêutico individualizado são fundamentais para reduzir morbidade, prevenir complicações irreversíveis e garantir melhor qualidade de vida.

2. Etiologia

A etiologia do hipoparatiroidismo em crianças e adolescentes é heterogênea e complexa. Pode ser classificada em congênita ou adquirida, isolada ou sindrômica, permanente ou transitória. Dados recentes reforçam que, em crianças, as causas genéticas e sindrômicas constituem a maioria dos casos, enquanto as formas adquiridas tornam-se mais frequentes em adolescentes.

Distúrbios do desenvolvimento das glândulas paratireoides, mutações nos genes envolvidos na síntese ou secreção do PTH, resistência periférica à ação do PTH, destruição autoimune das paratireoides, distúrbios do magnésio e lesões pós-cirúrgicas constituem os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Categoria	Causas
Pós-operatório	Cirurgia de tireoide e paratireoide; neoplasias cervicais.
Doenças autoimunes	Isolado; mutação ativadora do CaSR; APECED.
Hipoparatiroidismo isolado	Autossômico recessivo ou dominante; ligado ao X.
Síndromes genéticas	Síndrome de DiGeorge; mutações ativadoras do CaSR; mutação do gene do PTH; síndrome de Sanjad-Sakati; síndrome Barakat-HDR; associação CHARGE; síndrome de Kenny-Caffey; síndrome de Dubowitz; síndrome de hipoparatiroidismo, surdez e displasia renal; doenças mitocondriais (MELAS, Kearns-Sayre); síndrome de hipoparatiroidismo, retardo e dismorfismo.
Doenças infiltrativas ou de depósito	Hemocromatose, hemossiderose; doença de Wilson; doenças granulomatosas; neoplasias metastáticas.
Irradiação	Exposição terapêutica ou acidental.
Distúrbios do magnésio	Hipomagnesemia; hipermagnesemia.
Resistência ao PTH	Pseudo-hipoparatiroidismo tipos 1A e 2.
Medicamentos	Cinacalcete; após terapia com iodo-131.

Quadro 1. Causas de hipoparatiroidismo.

Legenda — CaSR: receptor sensor de cálcio; APECED: poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodérmica; HDR: hipoparatiroidismo, surdez e displasia renal; CHARGE: coloboma, cardiopatia, atresia de coanas, retardo de crescimento, anomalias genitais e de orelha; MELAS: encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios tipo AVC; PTH: hormônio paratireoideiano.

As síndromes genéticas destacam-se na faixa pediátrica. A síndrome de DiGeorge (deleção 22q11.2) é a causa sindrômica mais frequente de HPT na infância (1:4000 nascimentos), associando hipoplasia ou aplasia das paratireoides, cardiopatias congênitas (especialmente defeitos conotruncais), alterações craniofaciais e imunodeficiência de grau variável. O HPT pode ser transitório na infância, mas há risco de recorrência em situações de estresse metabólico ao longo da vida.

O HPT isolado familiar pode resultar de mutações no gene GCM2, essencial para o desenvolvimento embrionário das paratireoides, ou de mutações no gene do PTH. Já as mutações ativadoras do receptor sensor de cálcio (CaSR) cursam com supressão inadequada da secreção de PTH, hipocalcemia associada à hipercalcúria e necessidade de alvos terapêuticos de cálcio sérico mais baixos.

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (APECED), decorrente de mutações no gene AIRE, se apresenta classicamente com HPT, candidíase mucocutânea crônica e insuficiência adrenal primária. O HPT ocorre em mais de 80% dos casos ao longo da evolução e pode ser a primeira manifestação endócrina da síndrome. No quadro 1 estão as diversas etiologias do HPT.

3. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do HPT diferem conforme a idade, a rapidez de instalação da hipocalcemia e a gravidade da deficiência de PTH. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem manifestações leves a graves.

3.1. Manifestações agudas

Incluem parestesias periorais e de extremidades, câibras musculares, espasmo carpopedal, tetania, convulsões, laringoespasma e broncoespasma. O exame físico pode mostrar hiper-reflexia, sinal de Chvostek (espasmo muscular facial ipsilateral após percussão do nervo facial), sinal de Trousseau (espasmo carpopedal da mão e punho após insuflar o manguito por 3 minutos) e sinal de Erb (hiperexcitabilidade muscular). Em recém-nascidos e lactentes, a hipocalcemia pode se manifestar por irritabilidade, letargia, dificuldades alimentares, vômitos, mioclonia, espasmos, convulsões, apneia, taquipneia, cianose, taquicardia e insuficiência cardíaca. Alterações cardiovasculares, como prolongamento do intervalo QT e arritmias, também podem ocorrer.

3.2. Manifestações crônicas

A hipocalcemia crônica pode cursar com fadiga, alterações de humor, ansiedade, depressão, prejuízo do desempenho escolar e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Complicações de longa duração incluem calcificações dos núcleos da base, catarata, alterações dentárias (hipoplasia do esmalte, atraso na erupção), distúrbios ungueais e comprometimento progressivo da função renal, frequentemente relacionado à hipercalcúria induzida pelo tratamento.

4. Diagnóstico

O diagnóstico do HPT baseia-se na presença de hipocalcemia associada a níveis baixos ou inapropriadamente normais de PTH, em geral acompanhados de hiperfosfatemia. A avaliação laboratorial inicial deve incluir cálcio total corrigido pela albumina ou cálcio ionizado, fósforo, magnésio, PTH, fosfatase alcalina, creatinina, 25-hidroxivitamina D e excreção urinária de cálcio. Para fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de hipocalcemia pode haver necessidade de complementar com dosagem de 1,25-dihidroxivitamina D e gasometria.

A avaliação do magnésio é fundamental, uma vez que a hipomagnesemia pode causar tanto diminuição da secreção quanto resistência periférica ao PTH, sendo uma causa potencialmente reversível de hipocalcemia. A investigação etiológica é particularmente importante em crianças, devendo incluir avaliação genética sempre que houver suspeita de forma congênita ou sindrômica. A história familiar e a presença de consanguinidade sempre devem ser avaliadas.

A abordagem diagnóstica deve seguir um fluxograma sistematizado, integrando dados clínicos, laboratoriais e etiológicos, conforme ilustrado na figura 1.

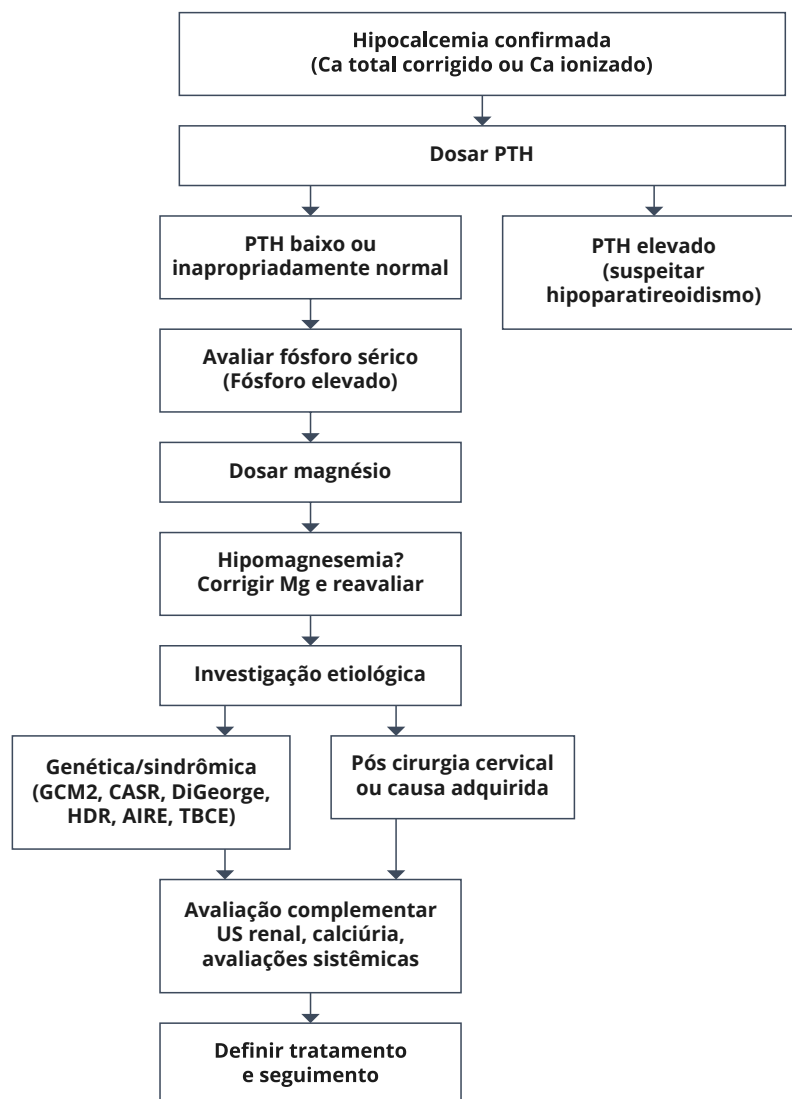


Figura 1. Fluxograma da investigação do hipoparatiroidismo pediátrico.

Legenda — PTH: hormônio paratireoidiano; CASR: receptor sensor de cálcio; AIRE: regulador autoimune; HDR: hipoparatiroidismo, surdez e displasia renal; TBCE: cofator E de dobramento da tubulina; GCM2: células gliais com deficiência do fator de transcrição 2; US: ultrassom.

5. Tratamento

O tratamento do hipoparatiroidismo tem como objetivos aliviar os sintomas, manter o cálcio sérico em níveis seguros, evitar hipercalciúria e prevenir complicações renais e neurológicas.

5.1. Tratamento agudo

Na hipocalcemia sintomática grave, indica-se gluconato de cálcio intravenoso a 10%, na dose de 100-200 mg/kg/dose (10-20 mg/kg de cálcio elementar), administrado lentamente sob monitorização cardíaca contínua. Em casos persistentes pode ser necessária a infusão contínua de cálcio, com ajustes baseados no cálcio sérico e ionizado.

5.2. Tratamento crônico

O tratamento crônico baseia-se na suplementação de cálcio oral (geralmente 25-75 mg/kg/dia de cálcio elementar, divididos em 3-4 doses) na forma de carbonato de cálcio,

citrato de cálcio ou gluconato de cálcio, sem ultrapassar a dose de 1.000 a 2.000 mg de cálcio elementar por dia. O calcitriol é o metabólito da vitamina D preferível para o tratamento do HPT, possui meia-vida mais curta e não necessita da 1α -hidroxilação renal. A dose inicial do calcitriol é de 0,04-0,08 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ (lactentes), 0,25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ (crianças), com aumentos de 0,25 μg a cada 2-4 semanas conforme a calcemia. A dose de manutenção é de 0,25-0,75 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para crianças de 1-5 anos e de 0,5-2 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para maiores de 5 anos.

As doses de cálcio e calcitriol devem ser individualizadas, com o objetivo de manter o cálcio sérico no limite inferior da normalidade para reduzir o risco de hipercalcúria e o fosfato sérico no limite superior da referência para a faixa etária.

A monitorização periódica da calciúria, da função renal e a realização de ultrassonografia renal são essenciais para prevenir nefrolitíase e nefrocalcinose. Pode haver necessidade de uso de diuréticos tiazídicos para prevenir os efeitos deletérios da hipercalcúria.

5.3. PTH recombinante

O uso de PTH recombinante pode ser considerado em casos selecionados e refratários, especialmente quando há dificuldade em manter o controle metabólico ou na presença de complicações renais. Há relatos do uso em crianças por tempo prolongado, sem a ocorrência de complicações relacionadas à medicação. Em pediatria, essa terapia permanece *off-label* e deve ser restrita a centros especializados.

6. Referências

- Chinoy A, Skae M, Babiker A, Kendall D, Mughal MZ, Padidela R. Impact of intercurrent illness on calcium homeostasis in children with hypoparathyroidism. *Endocr Connect.* 2017;6(3):589–594.
- Gordon RJ, Levine MA. Genetic disorders of parathyroid development and function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):809–823.
- Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, Kattamis C. Current treatment of hypoparathyroidism in children and adolescents. *Acta Biomed.* 2018;89(1):122–131.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback DM, *et al.* Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273–2283.
- Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1–15.
- Korkmaz HA, Ozkan B. Hypoparathyroidism in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol & Metab.* 2023;28:159-167.
- Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Long-term treatment of hypoparathyroidism with PTH(1–34). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4214–4220.
- Korkmaz HA, Ozkan B. Hypoparathyroidism in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;28:159–167.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Em crianças, a causa mais frequente de hipoparatiroidismo é:

- a) Cirurgia cervical.
- b) Doença autoimune isolada.
- c) Causas genéticas e sindrômicas.
- d) Deficiência nutricional de cálcio.

2. Qual achado laboratorial é característico do hipoparatiroidismo?

- a) Hipocalcemia com PTH elevado.
- b) Hipercalemia com hiperfosfatemia.
- c) Hipocalcemia com hiperfosfatemia e PTH baixo.
- d) Hipocalcemia com hipofosfatemia.

3. Em relação ao uso de PTH recombinante em crianças com hipoparatiroidismo, é correto afirmar que:

- a) É terapia de primeira linha em todos os casos.
- b) Não apresenta impacto sobre a calciúria.
- c) Pode ser considerada em casos selecionados e refratários.
- d) Jamais deve ser considerada devido a relatos de complicações.

CAPÍTULO 13

Hiperparatireoidismo

Micheline Abreu Rayol de Souza

1. Introdução

O hiperparatireoidismo (HPT) em pediatria representa uma condição relativamente rara, mas clinicamente significativa, que pode resultar em complicações graves se não diagnosticada e tratada adequadamente.

A população pediátrica apresenta características epidemiológicas, etiológicas e clínicas distintas que requerem abordagem especializada.

Em contraste com os adultos, em que o HPT primário é mais comum, a prevalência em crianças e adolescentes é estimada em aproximadamente 2-5 casos por 100.000 habitantes sem aparente predileção por sexo. Essa condição pode se manifestar desde o período neonatal (20% dos casos) até a adolescência (80% dos casos), com apresentações clínicas variadas que frequentemente levam a atrasos diagnósticos.

2. Classificação

Esta condição pode ser classificada de acordo com a fisiopatologia nas seguintes formas:

- **Hiperparatireoidismo primário:** decorre da secreção autônoma de PTH pelas glândulas paratireoides, independentemente dos níveis séricos de cálcio.
- **Hiperparatireoidismo secundário:** representa uma resposta compensatória ao estímulo extrínseco persistente das paratireoides por hipocalcemia ou hiperfosfatemia.
- **Hiperparatireoidismo terciário:** ocorre quando as paratireoides cronicamente estimuladas desenvolvem autonomia funcional. Isso acontece especialmente como resultado da doença renal crônica.

3. Etiologia

A etiologia do hiperparatireoidismo varia de acordo com a alteração fisiopatológica (quadro 1).

Primário	Esporádico: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia • Adenoma • Carcinoma
	Genético: <ul style="list-style-type: none"> — Não sindrômico: <ul style="list-style-type: none"> • Relacionados à mutação inativadora do gene do CaSR: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatireoidismo neonatal grave (HNG) • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB) • Hiperparatireoidismo isolado familiar — Sindrômico: <ul style="list-style-type: none"> • NEM 1, 2A e 4 • Síndrome de hiperparatireoidismo — tumor mandibular • Síndrome de deficiência intelectual ligada ao X
Secundário	Deficiência de vitamina D Deficiência de cálcio Doença renal crônica Tratamento crônico com fósforo Oxigenação com membrana extracorpórea Hipocalcemia materna gestacional
Terciário	Doença renal crônica de longa duração

Quadro 1. Etiologia do hiperparatireoidismo.

Legenda: CaSR: calcium sensing receptor (receptor sensor de cálcio), NEM: neoplasia endócrina múltipla.

Neste capítulo, nos deteremos ao HPT primário, já que causas do HPT secundário e terciário serão abordadas em outros capítulos.

As causas genéticas são relativamente mais comuns na população pediátrica e podem corresponder a 10-15% de todos os casos de HPT primário.

Estudos genéticos têm permitido a identificação da etiologia de casos de HPT primário e as vias afetadas. Isto envolve genes relacionados à regulação e transporte de cálcio até oncogenes/proto-oncogenes que predispõem a neoplasias. O quadro 2 relaciona os principais genes identificados na etiologia do HPT primário.

Etiologia	Gene relacionado
Hiperparatireoidismo neonatal grave (HNG)	<i>CaSR</i> homozigose ou heterozigose composta
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB)	<i>CaSR</i> heterozigose, <i>GNA11</i> , <i>AP2S1</i>
Hiperparatireoidismo isolado familiar	<i>GCM2</i>
NEM1	<i>MENIN</i>
NEM2A	<i>RET</i> (especialmente codon 634)
NEM4	<i>CDN1B</i>
Síndrome de hiperparatireoidismo — tumor mandibular	<i>CDC73</i>
Síndrome de deficiência intelectual ligada ao X	<i>ZFX</i>

Quadro 2. Principais genes relacionados à etiologia do HPT primário.

Mutações inativadoras do gene do receptor sensor de cálcio (*CaSR*) se manifestam com um espectro clínico que vai desde a doença grave com risco de vida no período neonatal (HNG), devido à mutação em homozigose ou heterozigose composta, até formas leves ou assintomáticas (HHFB), por mutações em heterozigose.

A HHFB pode ser causada por outros genes e classificada em três tipos:

- Tipo 1 — mutação do *CaSR*: mais comum.
- Tipo 2 — mutação do *GNAS11*, que codifica proteína G da sinalização intracelular do *CaSR*.
- Tipo 3 — mutação inativadora do *AP2S1*, que codifica proteína envolvida no controle de endocitose de proteínas de membrana.

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) é a causa mais comum do HPT primário herdado. O HPT está presente em 90-100% dos casos, mas é raro na primeira década de vida. Além do HPT, na vida adulta, esses pacientes podem apresentar tumores pancreáticos, hipofisários e outros (carcinoide, lipoma visceral, angiofibroma facial e colagenoma). Na NEM2A, o HPT primário pode ocorrer em 20-30% dos casos; na NEM4, em torno de 70%, ambos raros na infância.

Na síndrome de hiperparatireoidismo — tumor mandibular, o HPT ocorre em mais de 70% dos casos, podendo ser o primeiro tumor, aparecendo na adolescência ou adulto jovem. Há associação com tumores fibro-ósseos na maxila e mandíbula e maior risco de tumores renal e uterino.

A maioria dos casos de HPT primário em crianças e adolescentes, assim como em adultos, está associada a adenoma de uma paratireoide. Pacientes com envolvimento multiglandular podem ter mutações germinativas associadas a síndromes genéticas

(mutações dos genes *MENIN*, *RET*, *CDKN1B*). A hiperplasia das quatro paratireoides pode ser encontrada nos casos de mutações do gene *CaSR* (10-15%). Carcinoma é extremamente raro (1%) em pediatria e associado a mutações do *CDC73*. A exposição à radiação tem sido relacionada ao desenvolvimento de HPT, porém, na população pediátrica, há descrição de somente um caso.

4. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do HPT em pediatria apresentam características inespecíficas (quadro 3), sutis e de instalação insidiosa, exigindo alto grau de suspeição clínica. Esse aspecto faz com que a maioria dos casos seja diagnosticada com morbidade como doença óssea e nefrolitíase.

<p>Período neonatal</p> <p>Hipotonia</p> <p>Perda de peso ou ganho insuficiente</p> <p>Desconforto respiratório</p> <p>Convulsão</p>
<p>Crianças e adolescentes</p> <p>Polidipsia</p> <p>Poliúria</p> <p>Dor abdominal, vômitos, constipação</p> <p>Fadiga</p>
<p>Crianças e adolescentes</p> <p>Fraqueza muscular</p> <p>Hipertensão arterial</p> <p>Dor óssea</p> <p>Sintomas neuropsiquiátricos frequentemente confundidos com distúrbios comportamentais</p>

Quadro 3. Características clínicas do hiperparatireoidismo em pediatria.

No HNG, os sintomas iniciam nas primeiras semanas de vida e já apresentam comorbidades como a deformidade torácica (tórax “em sino”), que pode estar associada a desconforto respiratório.

Nas mutações do *CaSR* geralmente não observamos poliúria e polidipsia, já que esta inativação impede a redução da reabsorção da água no ducto coletor que ocorre nas outras formas de HPT.

Em torno de 15% das crianças são assintomáticas e diagnosticadas em exame de rotina. Os pacientes com HHFB em geral são assintomáticos e diagnosticados em exames de rotina ou por terem familiares afetados. Mas alguns podem apresentar fraqueza muscular e fácil fatigabilidade.

5. Diagnóstico laboratorial

A resposta fisiológica à hipercalcemia é a supressão do PTH. Portanto, na presença de hipercalcemia, se o PTH estiver elevado ou mesmo inadequadamente normal, devemos suspeitar do diagnóstico de HPT. No HPT, a secreção excessiva de PTH resulta em hipercalcemia, hipofosfatemia e níveis elevados ou inapropriadamente normais de PTH sérico.

Níveis plasmáticos de cálcio e PTH tendem a ser maiores nos pacientes pediátricos com HPT primário do que em adultos. Isto, associado ao atraso diagnóstico, faz com que essa faixa etária tenha maior propensão à hipercalcemia grave.

Mutações inativadoras do *CaSR* aumentam a secreção do PTH nas paratireoides e diminuem a excreção renal de cálcio pelos túbulos distais com consequente hipercalcemia grave e redução da fração de excreção renal do cálcio (FeCa). Embora a hipocalciúria seja considerada característica desses pacientes, há descrição de casos com FeCa normal ou mesmo elevada em algumas famílias, além de hipocalciúria em alguns pacientes com HPT de outra etiologia que tenham insuficiência de vitamina D. Portanto, a hipocalciúria não pode ser um critério absoluto para este diagnóstico.

Enquanto no HNG a hipercalcemia é grave, podendo ultrapassar 20mg/dl, na HHFB a calcemia é leve. Nesta, a hipercalcemia está associada ao PTH inapropriadamente normal ou levemente elevado, indicando que o "*calcioestado*", que regula a secreção de PTH, está com o *set point* maior que o normal, necessitando de calcemia maior para inibir a secreção do PTH.

Além da hipercalcemia e hipofosfatemia semelhante aos casos leves de HPT, os casos de mutações do *CaSR* apresentam níveis plasmáticos de magnésio no limite superior do normal ou elevados devido ao aumento da reabsorção renal. Chave diagnóstica = FeCa < 1% (muito baixa fração de excreção de cálcio pelo rim).

FeCa (fração de excreção de cálcio) = avaliação materna com dosagem de cálcio, fósforo, PTH e vitamina D. Importante diferenciar o HNG do HPT neonatal transitório por hipoparatiroidismo ou deficiência de vitamina D maternos, que têm resolução espontânea.

Etiologia	Calcemia	Fosfatemia	Magnesemia	Pth	FeCa*
HNG	↑↑↑	↓	↑	↑↑↑	↓ (<0,01)
HHFB	↑	↓	N superior ou ↑	Inapropriadamente N ou ↑	↓ (<0,01)
HPT neonatal transitório	↑	↓	N	↑	↑
HPT familiar isolado	↑ (>10 anos)	↓	N	↑	↑
HPT síndrômico	↑ (adolescentes ou adultos)	↓	N	↑↑	↑
Hiperparatireoidismo secundário	↓	↓	N	N ou ↑	N ou ↓
Hiperparatireoidismo terciário	↑	↑	N	↑↑	↑

Quadro 4. Diagnóstico laboratorial diferencial do hiperparatireoidismo.

Legenda*FeCa: cálcio urinário x creatinina plasmática/cálcio plasmático x creatinina urinária. As concentrações de cálcio e creatinina nesta fórmula devem estar na mesma unidade (exemplo, mg/dl). Este cálculo deve ser feito na presença de hipercalcemia. Nas mutações inativadoras do *CaSR*, geralmente inferiores a 0,01^{2,6}.

Considerando a prevalência de causas genéticas do HPT na infância, a investigação com exames genéticos é recomendada em todos os casos pediátricos, naqueles com história familiar de casos com mutação conhecida, doença multiglandular e manifestações sugestivas de síndromes genéticas.

6. Exames de imagem

No HPT de longa duração, podem ser encontrados nas radiografias:

- Reabsorção subperiosteal: especialmente nas falanges médias e tíbia
- Osteopenia generalizada
- Crânio com aspecto “sal e pimenta”
- Fraturas patológicas
- Tumor marrom

Os recém-nascidos afetados com HNG já podem ter desmineralização óssea, fraturas múltiplas, irregularidades metafisárias e erosão subperiosteal no início do quadro.

Na avaliação das paratireoides, o exame de maior sensibilidade é a cintilografia com sestamibi ^{99m}T. O sestamibi é absorvido mais rapidamente e retido por mais tempo pela paratireoide com hiperfunção do que pela glândula normal. Doença multiglandular e adenomas pequenos podem limitar a eficácia do método².

A ultrassonografia cervical é utilizada pela maior disponibilidade, mas é um método examinador dependente com sensibilidade menor.

A ressonância das paratireoides pode ser utilizada nos casos mais complexos, como avaliação de glândulas ectópicas.

A ultrassonografia de vias urinárias deve ser solicitada pois a nefrolitíase /nefrocalcinose pode estar presente em 70% dos casos ao diagnóstico³.

7. Tratamento

A paratireoidectomia é curativa para a maioria dos casos pediátricos e de adultos de HPT.

Os casos de HNG necessitam de intervenção urgente na hipercalcemia e devem ser submetidos a paratireoidectomia subtotal nas primeiras semanas de vida. Devido à gravidade e tratamento proposto é importante que o diagnóstico seja confirmado com análise genética, mostrando mutação inativadora em homozigose ou heterozigose composta, evitando cirurgia nos casos leves de mutação em heterozigose e naqueles com HPT transitório.

Enquanto se aguarda pela cirurgia é preciso reduzir a ingestão de cálcio, suspender suplementos com vitamina D e medicamentos que causem hipercalcemia e aumentar a mobilização.

A paratireoidectomia deve ser feita por cirurgião experiente. Dosagem seriada de cálcio no pós-operatório e suplementação de cálcio e vitamina D são importantes para prevenir complicações, como hipoparatiroidismo transitório ou permanente, síndrome do “osso faminto” e hematoma cervical.

Casos neonatais por mutação em heterozigose do *CaSR*, com menor hipercalcemia, podem ser tratados com calcimiméticos, como cinacalcete, que modifica alostericamente o *CaSR*, reduzindo a limiar para ativação deste receptor pelo cálcio por aumentar a afinidade do receptor ao cálcio. O efeito a longo prazo sobre o esqueleto dos calcimiméticos é incerto. Modelos animais sugerem que eles podem contribuir para a doença óssea estrutural apesar de normalizar cálcio e PTH. Nos pacientes com HHFB não é necessário nenhum tratamento.

Os casos de hipercalcemia grave (>14mg/dl) com sintomas de crise hipercalcêmica (redução do nível de consciência, convulsão, hipertensão arterial, encurtamento do intervalo QT e arritmias) devem ser hospitalizados e submetidos à hidratação venosa com diurético de alça para estimular a excreção renal de cálcio. Se essas medidas não reduzirem a calcemia adequadamente, pode ser necessário o uso de bisfosfonatos (pamidronato de sódio endovenoso, dose única 0,5-1mg/Kg) a fim de reduzir a reabsorção óssea.

8. Prognóstico

A mortalidade no HNG, antes dos métodos automatizados de dosagem do cálcio plasmático, era de aproximadamente 50%, e muitos destes morriam sem o diagnóstico. Por isso, recomendamos a dosagem de cálcio plasmático nos recém-nascidos com dificuldade de ganhar peso e outros sintomas de hipercalcemia, além daqueles com parentes com HHFB².

9. Conclusão

O HPT é mais raro em pediatria do que em adultos, mas tem maior morbidade devido à gravidade e atraso diagnóstico. A abordagem deve ser individualizada, considerando a etiologia, gravidade dos sintomas, idade do paciente e presença de síndromes genéticas. O HPT neonatal é uma emergência endócrina potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada precocemente. O tratamento cirúrgico permanece como padrão-ouro para o HPT primário, enquanto o secundário requer correção da causa de base. No diagnóstico de HPT é importante excluir HHFB, evitando tratamentos, especialmente o cirúrgico, desnecessários.

10. Fluxograma

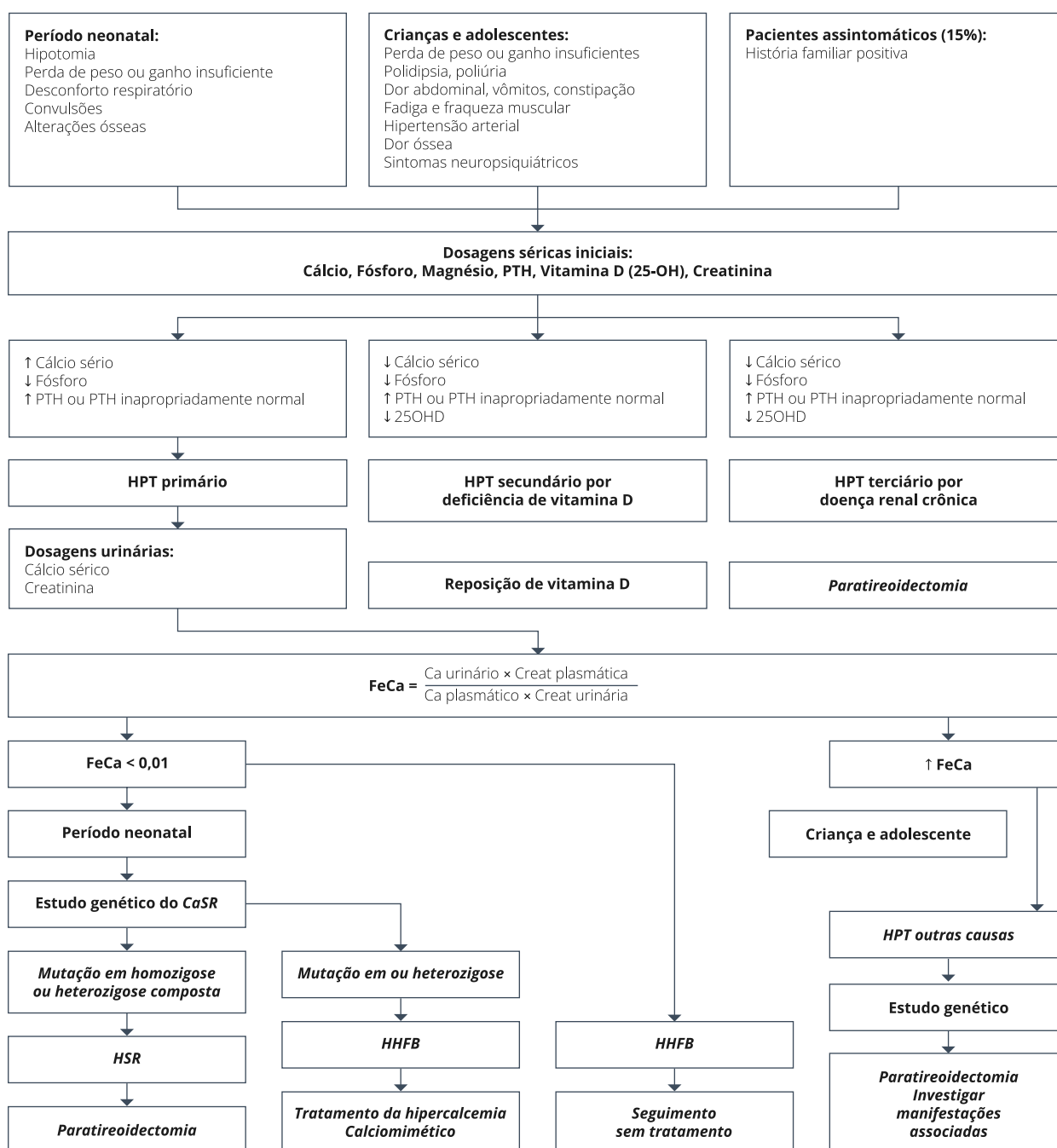


Figura 1. Abordagem diagnóstica do Hiperparatireoidismo Pediátrico. Fonte: elaborado pela autora. Em todos os casos de HPT primário: cintilografia com sestamibi ou Ultrassonografia para avaliar paratireoides. Ultrassonografia de vias urinárias para avaliar nefrolitose/nefrocalcinose.

10.1. Suspeita clínica

Período neonatal

- Hipotonia
- Perda de peso ou ganho insuficiente
- Desconforto respiratório
- Convulsões
- Alterações ósseas

Crianças e adolescentes

- Polidipsia e poliúria
- Dor abdominal, vômitos, constipação
- Fadiga e fraqueza muscular
- Hipertensão arterial
- Dor óssea
- Sintomas neuropsiquiátricos

Pacientes assintomáticos (15%)

- Diagnóstico em exame de rotina
- História familiar positiva

10.2. Avaliação laboratorial inicial

Dosagens básicas

- Cálcio sérico
- PTH
- Fósforo
- Magnésio
- Vitamina D (25-OH)
- Creatinina

Análise da função renal

• Fração de excreção de cálcio (FeCa)

◇ Fórmula: $(Ca \text{ urinário} \times Creat. \text{ Plasmática}) / (Ca \text{ plasmático} \times Creat. \text{ urinária})$

◇ $FeCa < 0,01$ = suspeita de mutação *CaSR*

10.3. Interpretação laboratorial

HPT primário clássico

- FeCa elevada

Mutações do CaSR

HNG (Hiperparatireoidismo neonatal grave)

- ↑↑↑ Cálcio (pode > 20 mg/dl)
- ↑↑↑ PTH
- ↓ Fósforo
- ↑ Magnésio
- FeCa < 0,01

HHFB (Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna)

- ↑ Cálcio (leve)
- PTH normal ou ↑ leve
- ↓ Fósforo
- Magnésio normal superior ou ↑
- FeCa < 0,01

HPT secundário

- ↓ Cálcio
- ↑ PTH
- ↓ Fósforo
- Deficiência de vitamina D

HPT terciário

- ↑ Cálcio
- ↑↑ PTH
- ↑ Fósforo
- Doença renal crônica

10.4. Investigação genética**Indicações para teste genético**

- Todos os casos pediátricos
- História familiar positiva
- Doença multiglandular
- Manifestações sugestivas de síndromes

Principais genes

CaSR: HNG, HHFB

MENIN: NEM1

RET: NEM2A

CDKN1B: NEM4

CDC73: síndrome HPT-tumor mandibular

GCM2: HPT isolado familiar

10.5. Exames de imagem

Avaliação das paratireoides

- Cintilografia com Sestamibi ^{99m}Tc (maior sensibilidade)
- Ultrassonografia cervical (menor sensibilidade)
- Ressonância magnética (casos complexos)

Avaliação de complicações

- Ultrassom vias urinárias (nefrolitíase em 70%)
- Radiografias ósseas (casos de longa duração):
 - ◇ Reabsorção subperiosteal
 - ◇ Osteopenia generalizada
 - ◇ Crânio “sal e pimenta”
 - ◇ Fraturas patológicas

10.6. Tratamento

HNG (emergência médica)

- Paratireoidectomia subtotal urgente (primeiras semanas)
- Confirmação genética obrigatória antes da cirurgia
- Medidas de suporte:
 - ◇ Reduzir ingestão de cálcio
 - ◇ Suspender vitamina D
 - ◇ Internação com hidratação venosa, diurético de alça. Persistência de hipercalcemia grave, considerar pamidronato

HPT primário clássico

- Paratireoidectomia (padrão-ouro)
- Cirurgião experiente
- Monitorização pós-operatória:
 - ◇ Cálcio seriado
 - ◇ Suplementação cálcio/vitamina D

HHFB

- Nenhum tratamento necessário
- Monitorização periódica

Calcimiméticos (cinacalcete): casos selecionados de mutação *CaSR* heterozigose. Efeitos ósseos a longo prazo incertos.

Crise hipercalcêmica (Ca > 14 mg/dl)

- Hospitalização

- Hidratação venosa + diurético de alça
- Bisfosfonatos se necessário:
 - ◊ Pamidronato 0,5-1 mg/kg IV (dose única)

10.7. Seguimento e prognóstico

HNG

- Mortalidade histórica: ~50% (antes do diagnóstico precoce)
- Dosagem de cálcio em RN sintomáticos
- Rastreamento em famílias com HHFB

Pós-cirúrgico

- Monitorização de complicações:
 - ◊ Hipoparatiroidismo transitório/permanente
 - ◊ Síndrome do “osso faminto”
 - ◊ Hematoma cervical

HPT secundário/terciário

- Correção da causa de base
- Tratamento da doença renal crônica
- Reposição vitamina D/cálcio
- Terciário: paratireoidectomia

10.8. Pontos-chave

- HPT neonatal é emergência endócrina
- FeCa < 1% = suspeitar mutação *CaSR*
- Investigação genética em todos os casos pediátricos
- HHFB não requer tratamento
- Paratireoidectomia = padrão-ouro para HPT primário

11. Referências

- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, *et al.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
- Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc.* 2012 Sep;75(9):425-34.
- Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, *et al.* Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;115(4):974-80.
- Alagaratnam S, Kurzawinski TR, Untch B, *et al.* Primary hyperparathyroidism in infants, children, and adolescents: a systematic review of 225 cases. *J Bone Miner Res.* 2014;29(8):1742-8.

- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
- Filho HCM. Distúrbios do metabolismo osteomineral. In: Damiani D, eds. *Endocrinologia Pediátrica Nuvarte Setian*. 1ª ed. São Paulo: Savier; 2023. P.1038.
- Gillis D, Hirsch HJ, Landau H, Schiller M, Lebensart PD, Peylan-Ramu N. Parathyroid adenoma after radiation in an 8-year-old boy. *J Pediatr*. 1998; 132:892-3.
- Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485-9. Grover A, Jha S. Heritable Hyperparathyroidism: genetic insights and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2025; 39(2):101984.
- Loureiro MM, Ururahy MA, Freire-Neto FP, *et al*. Clinical course of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(8):530-5.
- Roizen J, Levine MA. A meta-analysis comparing the biochemistry of primary hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4555-4564.
- Hindié E, Ugur O, Fuster D, *et al*. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(7):1201-16.
- Rajeev P, Sutton D, Ezzat AM, Revell A. Parathyroid surgery in patients younger than 50 years: indications and long-term outcomes. *World J Surg*. 2014;38(10):2640-9.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Em pediatria, o hiperparatireoidismo primário (HPTP) apresenta particularidades em relação à população adulta. Assinale a alternativa correta:

- a) O HPT primário é mais frequente em crianças do que em adultos e geralmente assintomático.
- b) Em crianças, o HPT primário costuma cursar com níveis mais baixos de cálcio e PTH quando comparado aos adultos.
- c) As causas genéticas correspondem a uma parcela relevante dos casos pediátricos de HPT primário.
- d) O carcinoma de paratireoide é causa frequente de HPT primário na infância.

2. Uma criança com hipercalcemia persistente apresenta PTH inadequadamente normal, fósforo baixo e fração de excreção de cálcio (FeCa) inferior a 1%. Esse perfil laboratorial é mais compatível com:

- a) Hiperparatireoidismo secundário por deficiência de vitamina D.
- b) Hiperparatireoidismo terciário associado à doença renal crônica.
- c) Adenoma esporádico de paratireoide.
- d) Mutação inativadora do receptor sensor de cálcio (CaSR).

3. Sobre o manejo do hiperparatireoidismo neonatal grave (HNG), assinale a alternativa correta:

- a) O tratamento de escolha é observação clínica, pois há resolução espontânea na maioria dos casos.
- b) O uso de calcimiméticos é o tratamento definitivo e substitui a cirurgia.
- c) A paratireoidectomia subtotal precoce é indicada, após confirmação genética.
- d) A suplementação de cálcio e vitamina D   a principal estratégia terapêutica.

CAPÍTULO 14

Raquitismos e osteomalácias hipofosfatêmicos

Marta Liliane de Almeida Maia e Guido de Paula Colares Neto

1. Introdução

O raquitismo é uma condição que compromete a formação e a mineralização da placa de crescimento, manifestando-se apenas em crianças e adolescentes. A osteomalácia, por sua vez, resulta da falha na mineralização da matriz óssea cortical e trabecular. Na infância e na puberdade, ambas ocorrem simultaneamente, enquanto na vida adulta observa-se apenas a osteomalácia.

Embora a maioria dos casos de raquitismo seja de origem nutricional por deficiência de cálcio (cerca de 85%), os distúrbios hipofosfatêmicos representam causas importantes, caracterizadas por deformidades esqueléticas na infância que demandam diagnóstico etiológico preciso e tratamento precoce.

2. Etiologia

Os raquitismos e osteomalácias hereditários são classificados conforme o tipo de deficiência mineral primária em formas hipocalcêmicas ou hipofosfatêmicas. As formas hipofosfatêmicas decorrem de hipofosfatemia crônica, geralmente relacionada à perda renal de fosfato mediada por FGF23 ou a disfunções tubulares.

As principais formas hereditárias associadas ao FGF23, com níveis aumentados ou inapropriadamente normais, incluem:

- **XLH (hipofosfatemia ligada ao X):** forma dominante ligada ao cromossomo X, causada por variantes no gene *PHEX* (*Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*), que elevam a produção de FGF23, reduzindo a reabsorção renal de fosfato e a síntese de calcitriol; é a forma hereditária mais comum, com incidência de 4,8-7/100.000 nascidos vivos.
- **RHAD (raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante):** causado por variantes patogênicas no gene *FGF23* (*fibroblast growth factor 23*), que tornam a proteína resistente à clivagem e elevam seus níveis séricos. A idade de início e a gravidade clínica são variáveis, podendo ocorrer remissão espontânea da perda renal de fosfato. A deficiência de ferro pode precipitar ou agravar os sintomas.
- **RHAR1 (raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo tipo 1):** resulta de variantes com perda de função no gene *DMP1* (*Dentin Matrix Protein 1*), levando ao aumento da produção de FGF23.
- **RHAR2 (raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo tipo 2):** causado por variantes patogênicas no gene *ENPP1* (*Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1*), associadas à elevação de FGF23 e à calcificação arterial infantil generalizada (GACI).
- **RHAR3 (raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo tipo 3):** decorrente de variantes patogênicas no gene *FAM20C* (*FAM20C Golgi-associated secretory pathway kinase*), que reduzem a clivagem e o clearance de FGF23.

A produção ectópica de FGF23 também pode causar raquitismo e/ou osteomalácia hipofosfatêmicos. Entre as condições associadas estão: a displasia fibrosa poliostótica por variantes patogênicas no *GNAS1* (*Guanine Nucleotide-Binding Protein, Alpha Stimulating Activity Polypeptide 1*); a osteomalácia oncogênica decorrente de translocações envolvendo *FGFR1* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 1*) e *FN1* (*Fibronectin 1*), que induzem secreção tumoral de FGF23; e a síndrome da hipofosfatemia cutâneo-esquelética, causada por variantes nos genes *HRAS*, *KRAS* e *NRAS* (membros da família de genes RAS), com superprodução de FGF23 em lesões cutâneas.

As causas não relacionadas ao FGF23 envolvem defeitos primários no túbulo renal, com níveis de FGF23 baixos ou suprimidos, que incluem:

- **HHRH (raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria):** distúrbio autossômico recessivo, com prevalência estimada de 1:250.000, causado por variantes no gene *SLC34A3* (*solute carrier family 34 member 3*), que comprometem o cotransportador renal de fosfato dependente de sódio NPT2c, levando à hiperfosfatúria e hipofosfatemia crônica. Defeitos no NPT2a podem produzir quadro semelhante. O aumento compensatório de calcitriol causa hipercalcúria, predispondo à litíase e nefrocalcinose. Cerca de metade dos pacientes apresenta essas complicações, e mesmo heterozigotos podem ter hipercalcúria isolada e maior risco de cálculos renais, geralmente sem doença óssea.
- **Síndromes de Fanconi (SF):** tubulopatias complexas, resultantes de disfunção generalizada do túbulo proximal, com prejuízo na reabsorção de glicose, fosfato, bicarbonato, aminoácidos e eletrólitos, levando a perdas urinárias excessivas, acidose, hipovolemia e raquitismo. Pode ter origem hereditária ou adquirida, com ampla heterogeneidade etiológica, destacando-se:
 - **Síndrome de Fanconi renotubular (SFRT):** agrupa formas hereditárias com mutações em genes do túbulo proximal, caracterizadas por perda de solutos, raquitismo e disfunção renal progressiva. A SFRT1 ocorre por variante patogênica no *GATM* (*Glycine Amidinotransferase*), e cursa com polidipsia, poliúria, fosfatúria, glicosúria, aminoacidúria, acidose e risco de insuficiência renal; a SFRT2 deve-se à mutação no *SLC34A1* (*Solute Carrier Family 34 Member 1*), apresenta raquitismo grave, osteopenia, hipercalcúria e elevação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; a SFRT3 ocorre por mutação no *EHHADH* (*Enoyl-CoA Hydratase and 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase*), cursa com raquitismo, glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria, acidose e proteinúria de baixo peso molecular; a SFRT4 deve-se à mutação no *HNF4A* (*Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha*), podendo cursar com MODY1 isolado; e a SFRT5 ocorre por mutação no *NDUFAF6* (*NADH:Ubiquinone Oxidoreductase Complex Assembly Factor 6*), com disfunção renotubular proximal neonatal, insuficiência renal e fibrose pulmonar.
 - **Cistinose (CTNS):** é a causa hereditária mais comum de SF, com incidência de 1:100.000–200.000. É uma doença autossômica recessiva causada por variantes no gene *CTNS* (*cystinosin, lysosomal cystine transporter*), que codifica a cistinossina, responsável pelo transporte de cistina para fora dos lisossomos. A deficiência dessa proteína leva ao acúmulo de cistina, formação de cristais e dano celular. Nos rins, causa depleção de ATP, redução de megalina, cubilina e canais de sódio, resultando em disfunção tubular proximal e comprometimento sistêmico progressivo.
 - **Tirosinemia hereditária:** cursa com perdas renais múltiplas de aminoácidos, glicose, bicarbonato e outros solutos.

- **Síndrome de Lowe e Dent 2:** doenças ligadas ao cromossomo X causadas por variantes no *OCRL* (*OCRL inositol polyphosphate-5-phosphatase*), que codifica a enzima PIP2 5-fosfatase, responsável pela regulação da actina e da permeabilidade tubular. A síndrome de Lowe cursa com envolvimento ocular, neurológico e renal, manifestando proteinúria, aminoacidúria, fosfatúria, hipotonia, atraso neuropsicomotor e raquitismo. A síndrome de Dent 2 apresenta quadro mais brando, caracterizado por nefrocalcinose e hipercalciúria.
- **Mitocondriopatias:** doenças multissistêmicas, como as síndromes de Pearson e MELAS, frequentemente associadas à disfunção tubular proximal.
- **Formas adquiridas:** relacionadas à exposição a metais pesados, antibióticos (como a ifosfamida) e antirretrovirais (como o tenofovir).

Embora não mediadas por FGF23, essas patologias podem cursar com elevação secundária do paratormônio em estágios moderados ou avançados de doença renal crônica, quando a hipofosfatemia geralmente já não está presente.

3. Avaliação clínica

Os sinais e sintomas do raquitismo e da osteomalácia variam conforme a faixa etária (figura 1). Em lactentes observam-se irritabilidade, alargamento de fontanelas, craniotabes, infecções recorrentes, desidratação, atraso do desenvolvimento, baixa velocidade de crescimento e deformidades ósseas dos membros superiores e/ou inferiores, como genu varo, genu valgo e joelhos em vendaval. Parâmetros como distância intercondilar (entre os joelhos) acima de 2 cm ou intermaleolar (entre os tornozelos) acima de 6 cm após os 2 anos indicam anormalidade.

Nas fases pré-escolar, escolar e adolescente são comuns baixa estatura desproporcional, alargamento de punhos e joelhos, rosário raquítico, proeminência frontal, torção anteromedial da tíbia, dores ósseas, pseudofraturas e abscessos dentários, especialmente no XLH. A fraqueza muscular proximal ocorre em todas as formas de raquitismo, sendo mais discreta no XLH. No RHAR1, as alterações dentárias são mais intensas; no RHAR2 ocorre calcificação arterial infantil generalizada (GACI) com evolução para raquitismo; e no RHAR3 há associação com a síndrome de Raine, caracterizada por calcificações cerebrais, osteoesclerose, dismorfismos faciais e cáries dentárias.

Dessa forma, a avaliação clínica do raquitismo deve incluir uma anamnese detalhada (idade de início dos sinais e sintomas antecedentes familiares, sintomas urinários e neurológicos), além de exame físico direcionado às características de cada faixa etária.

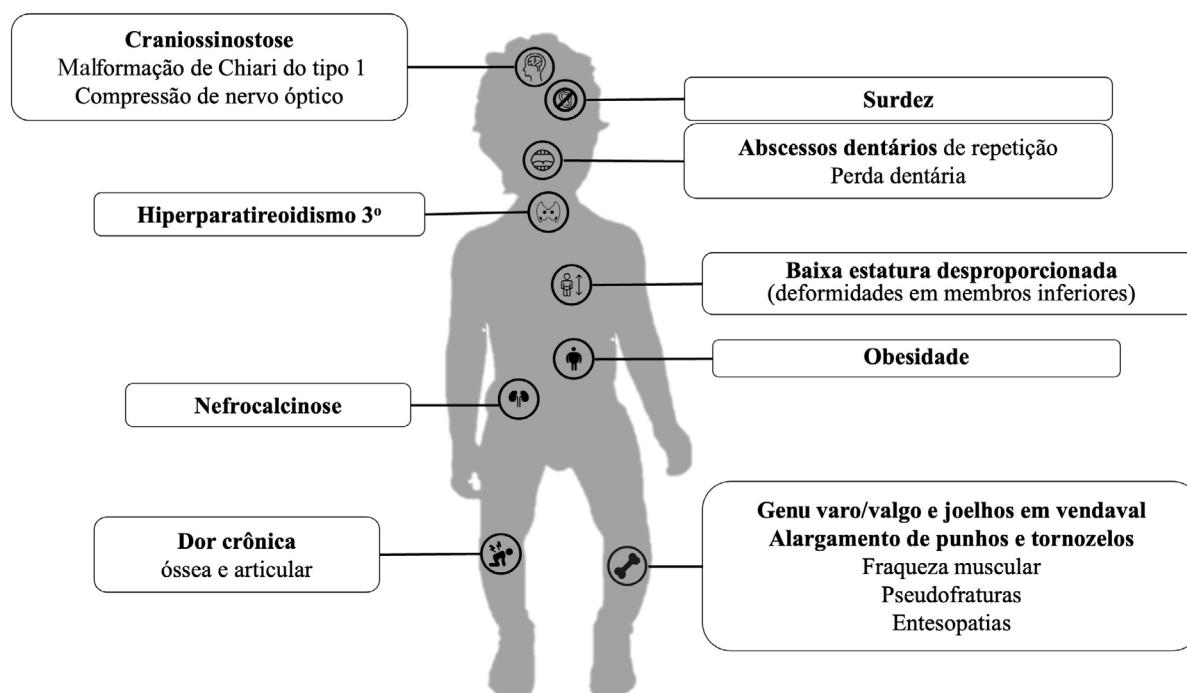


Figura 1. Sinais e sintomas do raquitismo e osteomalácia em crianças e adolescentes. Fonte: elaborada pelos autores.

4. Avaliação laboratorial

Antes de aplicar o algoritmo para o diagnóstico do raquitismo hipofosfatêmico é necessário excluir causas calciopênicas, como deficiência de vitamina D, geralmente associadas à hipocalcemia e PTH elevado.

Os exames laboratoriais iniciais devem incluir eletrólitos (Na, K, Cl), ácido úrico, ureia, creatinina, cálcio, fósforo, PTH, fosfatase alcalina, 25-hidroxivitamina D e gasometria venosa. A fosfatase alcalina costuma estar elevada e deve ser interpretada conforme o sexo e idade devido às variações fisiológicas. Para excluir tubulopatias, avaliam-se ácido úrico e proteinúria (quadro 1).

Algumas particularidades nos exames laboratoriais:

- **TmP/GFR (reabsorção tubular máxima de fosfato ajustada para a taxa de filtração glomerular):** parâmetro mais preciso para avaliar a função tubular; baixo em casos de perda renal de fosfato; é fisiologicamente maior em lactentes e crianças (quadro 2). As fórmulas utilizadas para cálculo variam de acordo com a taxa de reabsorção de fosforo (TRP= $1 \times [(\text{fósforo urinário} \times \text{creatinina sérica}) / (\text{creatinina urinaria} \times \text{fosforo sérico})]$):
 - se $\text{TRP} \leq 0,86 \rightarrow \text{TmP/GFR} = \text{TRP} \times \text{fósforo sérico}$;
 - se $\text{TRP} > 0,86 \rightarrow \text{TmP/GFR} = [(0,3 \times \text{TRP}) / (1 - (0,8 \times \text{TRP}))] \times \text{fósforo sérico}$.
- **FGF23:** elevado ou inapropriadamente normal nos raquitismos mediados por FGF23 (XLH, RHAD, RHAR); baixo nas formas não mediadas (HHRH, SF).
- **1,25(OH)₂D:** baixo nas causas mediadas por FGF23 e elevado nas não mediadas.

- **Urinálise:** deve investigar tubulopatias renais proximais generalizadas através do pH urinário (bicarbonatúria), glicosúria, proteinúria, aminoacidúria e perda de solutos (Ca, P).
- **Gasometria venosa:** avaliar bicarbonato sérico e ânion gap auxilia na identificação de acidose.

Tipo de raquitismo hipofosfatêmico	Bicarbonatúria	Glicosúria		Aminoacidúria		Proteinúria		
XLH, ADHR e ARHR	↑	N		N		↓/N		
HHRH	↑	↓/N		N		↑		
SF	↑	↑		N		↑/N		
Tipo de raquitismo hipofosfatêmico	Ca	P	FAT	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	Cau	TmP/GFR
XLH, ADHR e ARHR	N	↓↓	↑	N	N	↓/N	N	↓↓
HHRH	N	↓↓	↑	↓/N	N	↑	N	↓↓
SF	↓/N	↓↓	↑	↑	N	↑/N	↓/N	↓↓

Quadro 1. Perfil laboratorial dos principais tipos de raquitismo hipofosfatêmicos.

Legenda: 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; HHRH: raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria; SF: síndromes de Fanconi; XLH: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; ADHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante; ARHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo; ↓: baixo; ↑: alto; N: normal.

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

Continua na próxima página.

Idade	TmP/GFR		Cau/Cru
	mmol/L	mg/dl	
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

Quadro 2. Valores de referência de TmP/GFR (reabsorção máxima de fosfato ajustada à taxa de filtração glomerular) e da relação cálcio/creatinina urinária em amostra isolada.

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

5. Avaliação radiológica

Nas radiografias simples (mãos e punhos, joelhos e membros inferiores) (figura 2), úteis para avaliar a gravidade do raquitismo, observam-se alargamento e irregularidade das metáfises, especialmente em punhos e joelhos, com deformidades ósseas, como o encurvamento lateral de fêmures e tíbias, além de trabeculação grosseira e rarefação óssea. Além disso, avalia-se a presença de fraturas ou pseudofraturas.

A ultrassonografia renal deve ser realizada periodicamente (a cada 1-2 anos) para rastrear nefrocalcinose. A cintilografia óssea com MDP-99mTc auxilia na detecção de pseudofraturas, observadas como áreas de hipercaptação simétricas e bilaterais em ossos de carga (púbis, colo do fêmur, metatarsos).

Nos casos de XLH, recomenda-se ressonância magnética de crânio e coluna cervical para investigação de craniossinostose e malformação de Chiari. Já na osteomalácia oncogênica, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são essenciais para localização tumoral.

O conteúdo gerado por IA pode estar incorreto. O padrão-ouro diagnóstico permanece a histomorfometria de biópsia óssea da crista ílica, que demonstra aumento do rebordo osteoide e atraso na mineralização, embora seu uso seja limitado por ser invasivo.

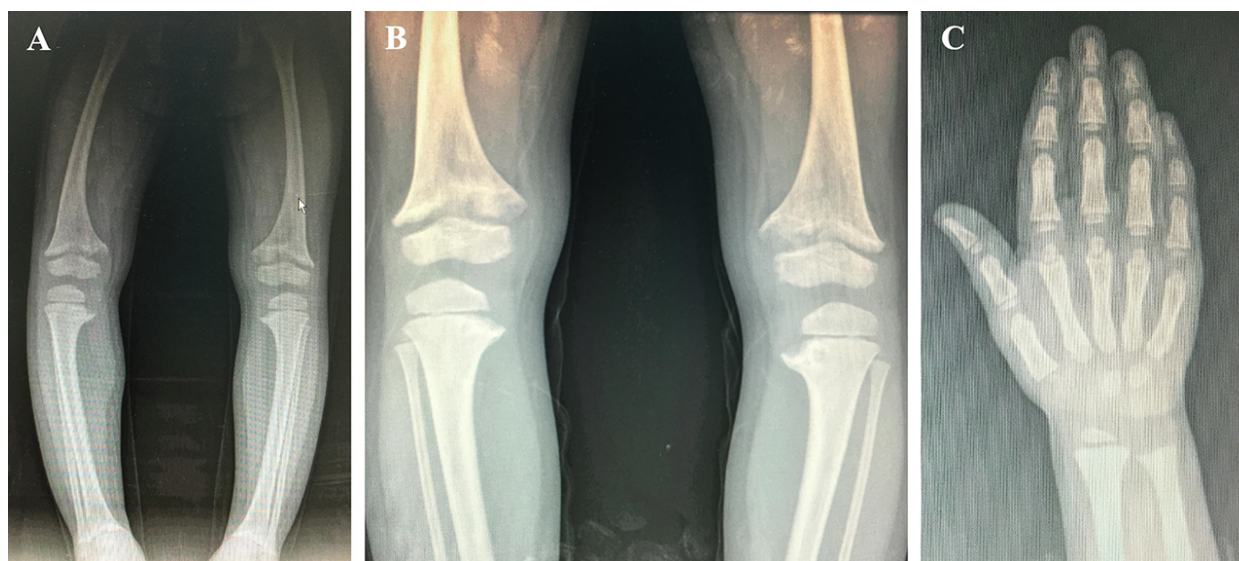


Figura 2. Características do raquitismo e osteomalácia na radiografia simples: A: genu varo; B: alargamento e irregularidade metafisárias em fêmures, tíbias e fíbulas; C: alargamento e irregularidade metafisárias em rádio e ulna (fonte: arquivo pessoal dos autores).

6. Avaliação genotípica

Na presença de consanguinidade ou histórico familiar, a investigação genética é indicada, utilizando sequenciamento de Sanger, painéis de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e/ou *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). Esses métodos permitem identificar a causa do distúrbio, definir o padrão de herança e orientar o aconselhamento genético.

Nos raquitismos hipofosfatêmicos, principalmente nos mediados por FGF23, recomenda-se iniciar a análise pelo gene *PHEX* (Xp22.1), responsável pela forma mais comum (XLH). Em casos com manifestações atípicas, início tardio ou fenótipo mais grave, a investigação deve incluir os genes *FGF23* (12p13.3), *DMP1* (4q21), *ENPP1* (6q23.2) e *FAM20C* (7p22.3).

A análise genética é recomendada mesmo na ausência de histórico familiar, com prioridade para o exoma devido à ampla variabilidade genotípica associada ao raquitismo.

7. Tratamento

O tratamento do raquitismo e da osteomalácia hipofosfatêmicos requer abordagem interdisciplinar, incluindo orientação familiar, suspensão de medicamentos que interfiram negativamente no metabolismo ósseo, atividade física e/ou terapia motora regular, acompanhamento odontológico e manejo da dor musculoesquelética (figura 3).

O tratamento convencional, indicado nas formas mediadas por FGF23, baseia-se na reposição de fosfato e calcitriol, principalmente durante o crescimento. O objetivo não é normalizar a fosfatemia, mas acompanhar a resposta clínica por meio da fosfatase alcalina total, achados radiológicos e velocidade de crescimento.

A reposição de fosfato pode ser feita com comprimidos (250 mg de fósforo inorgânico por unidade) ou soluções orais (15 mg/mL). A dose recomendada de fósforo elementar é de 20 a 60 mg/kg/dia, dividida em quatro tomadas, afastadas das refeições, iniciando com doses menores para reduzir efeitos gastrointestinais. O calcitriol é administrado em doses de 0,02 a 0,04 mcg/kg/dia, em duas tomadas junto às refeições. Suplementos de cálcio e colecalciferol devem ser usados quando a ingestão dietética for insuficiente (quadro 3).

Aos pacientes com HHRH indica-se apenas reposição de fosfato, sem calcitriol, pois os níveis endógenos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ já estão elevados, o que aumenta o risco de hipercalcúria.

Os principais efeitos adversos da terapia combinada com fosfato e calcitriol incluem hipercalcemia, hipercalcúria, nefrocalcinose, nefrolitíase e hiperparatireoidismo secundário ou terciário.

Desde 2022, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o burosumabe, anticorpo monoclonal anti-FGF23, é indicado para crianças com XLH entre 1 e 18 anos incompletos, sem doença renal crônica, com o objetivo de normalizar a fosfatemia. O tratamento convencional deve ser suspenso 7 a 10 dias antes do início do burosumabe. A dose inicial é de 1 mg/kg a cada 14 dias, em menores de 10 kg, ou de 0,8 mg/kg (máx. 90 mg) a cada 14 dias, em maiores de 10 kg. Seus principais efeitos adversos são locais, como prurido, eritema e hematomas.

Mesmo com tratamento clínico adequado pode ser necessária intervenção ortopédica (como hemiepifisiodesse) para correção de deformidades durante o crescimento.

As SFs são mais complexas de tratar, devendo serem repostos os distúrbios metabólicos conforme a individualidade do paciente. O tratamento com calcitriol deve ser monitorado cuidadosamente. Além dos suplementos de fosfato, bicarbonato, magnésio, entre outros eletrólitos conforme a necessidade (pode ser necessária uma terapia específica para a doença subjacente, como a cisteamina para cistinose).

As fórmulas e as doses iniciais de cada uma das soluções recomendadas nas SFs estão a seguir:

- **Solução de fosfato neutro (54 mg de fosfato por ml):** fosfato de potássio (150 mg) + fosfato de sódio (350 mg) + veículo (5 ml) — dose inicial 30 mg/Kg/dia em três a quatro tomadas;
- **Fosfato tricálcico 12,9% (cálcio: 50 mg/ml e P: 25 mg/ml):** dose inicial 30 mg/Kg/dia de fósforo em três a quatro tomadas;
- **Bicarbonato de sódio 1 g/cápsula (12mEq):** dose inicial 1-2mEq/kg/dia em duas a quatro tomadas;
- **Solução de Eisemberg (4mEq de citrato por ml):** citrato de sódio (98 g) + citrato de potássio (108 g) + ácido cítrico (70 g) + xarope não alcoólico (1.000 ml) dose inicial 5 mEq/kg/dia em duas a três tomadas;
- **Citrato de potássio (4mEq de citrato por ml):** citrato de potássio (200 g) + xarope não alcoólico (500 ml) — dose inicial 1- 2mEq/kg/dia em duas tomadas.
- **Citrato de potássio:** cápsulas, com 5, 10 e 15 mEq cada.

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	1.000	600
9 a 18 anos	1.300	600

Quadro 3. Recomendações de ingestão diária de cálcio e vitamina D segundo as faixas etárias.

8. Monitoração

Durante a infância, a eficácia do tratamento do raquitismo e da osteomalácia é avaliada pela velocidade de crescimento, estatura, grau de deformidade esquelética, níveis de fosfatase alcalina e achados radiológicos. As avaliações clínica e laboratorial (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina total, creatinina, transaminases, PTH, 25OHD, cálcio e creatinina urinários) devem ser realizadas a cada 3 a 6 meses.

Nos raquitismos hipofosfatêmicos tratados convencionalmente, a normofosfatemia indica redução da dose de fosfato; hipercalcemia ou hipercalciúria sugerem diminuição do calcitriol; e elevação do PTH demanda aumento de calcitriol e/ou redução do fosfato. Alterações na função renal ou presença de nefrocalcinose exigem ajuste das doses. A dosagem de 1,25(OH) D não é indicada rotineiramente, sendo o cálcio sérico e a excreção urinária de cálcio marcadores mais úteis de toxicidade.

Durante o tratamento com burosumabe, a hipofosfatemia indica necessidade de aumento da dose, enquanto a hiperfosfatemia requer suspensão temporária e reinício após quatro semanas, com metade da dose anterior.

Recomenda-se, ainda, anualmente, a realização de radiografia de idade óssea e de joelhos para avaliar a maturação esquelética e sinais de raquitismo, além de ultrassonografia renal para rastrear nefrolitíase e nefrocalcinose.

9. Prognóstico

O raquitismo e a osteomalácia hipofosfatêmicos estão associados a complicações crônicas que comprometem a função física e a qualidade de vida. No HHRH ainda não há evidências suficientes para determinar se a suplementação oral de fosfato é capaz de prevenir calcificações renais e perda óssea a longo prazo, nem se as necessidades de fosfato diminuem com a idade ou se há risco de osteoporose.

A doença renal crônica pode ocorrer em pacientes com nefrocalcinose, observada em até 17,6% dos casos de XLH, geralmente de forma leve, embora raramente evolua para falência renal. A nefrocalcinose é uma complicação da terapia convencional, afetando mais de 50% dos pacientes, e está associada à acidose tubular renal, hiperfosfatúria e hipercalciúria.

10. Fluxograma

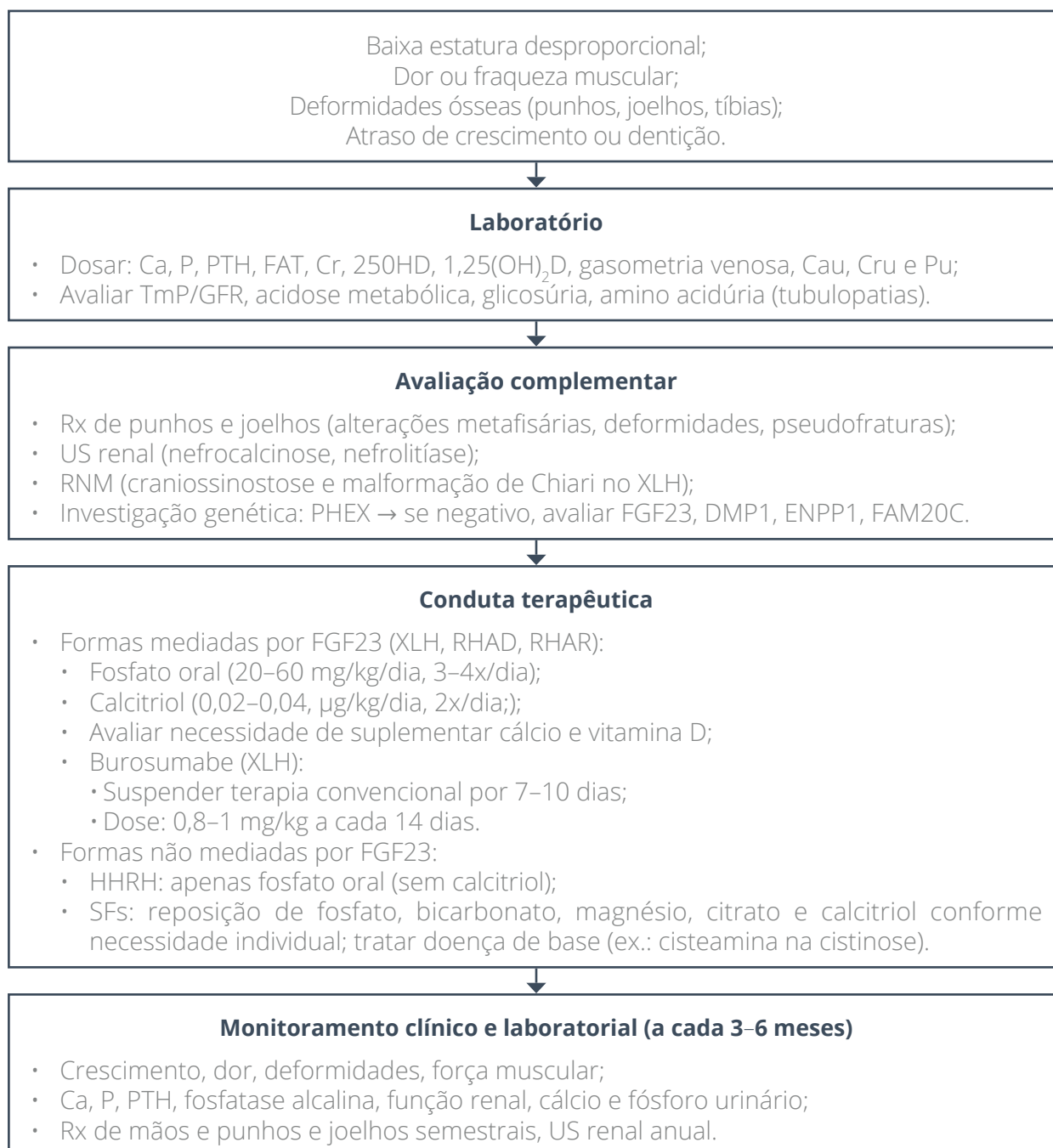


Figura 3. Algoritmo diagnóstico e terapêutico dos raquitismos hipofosfatêmicos. Fonte: elaborado pelos autores.

Além disso, o hiperparatireoidismo secundário é comum durante o tratamento com sais de fosfato, podendo evoluir para hiperparatireoidismo terciário em até 25% a 30% dos adultos com XLH durante o tratamento convencional.

10. Referências

- Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Aug 18;108(1):209–20.

- Baroncelli GI, Mora S. X-linked hypophosphatemic rickets: multisystemic disorder in children requiring multidisciplinary management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:688309.
- Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch*. 2019 Jan;471(1):149–63.
- Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Feb;66(1):179–207.
- Böckmann I, Haffner D. The diagnosis and therapy of XLH. *Calcif Tissue Int*. 2025;116(1).
- Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, *et al*. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17101.
- Choe Y, Shin CH, Lee YA, *et al*. Case report and review of literature: autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 2 caused by a pathogenic variant in ENPP1 gene. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(July).
- Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Baroni RH, *et al*. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in X-linked hypophosphatemic rickets: diagnostic imaging and risk factors. *J Endocr Soc*. 2019;3(5):1053–1061.
- Collins MT, Marcucci G, Anders HJ, *et al*. Skeletal and extraskeletal disorders of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:473–489.
- 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.
- Haffner D, Emma F, Seefried L, *et al*. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2025;21(5):330–354.
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I - diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2013–2036.
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, *et al*. Rickets guidance: part II - management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2289–2302.
- Imel EA. Congenital conditions of hypophosphatemia in children. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:74–90.
- Koumakis E, Cormier C, Roux C, *et al*. The causes of hypo- and hyperphosphatemia in humans. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:41–73.
- Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;32(4):455–76.
- Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, *et al*. Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:641543.
- Marques JVO, Moreira CA, Borba VZC. New treatments for rare bone diseases: hypophosphatemic rickets/osteomalácia. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):658–65.

- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
- Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, *et al.* Asia-Pacific consensus recommendations on X-linked hypophosphatemia: diagnosis, multidisciplinary management, and transition from pediatric to adult care. *JBMR Plus*. 2023;7(6):e10744.
- Sharova M, Subbotin D, Murtazina A, Zabudskaya K, Ryzhkova O, Dadali E. Unexpected SLC34A3 rickets in a case of suspected distal myopathy. *Pediatr Nephrol*. 2025 Jul 22. Online ahead of print.
- Silva ACS, Lima JCA, Souto MFO. Acidose tubular renal em pediatria: [revisão]. *J Bras Nefrol*. 2007 Mar;29(1):38-47. [Portuguese] [LILACS ID: lil-605327].
- Sun Y, Liu Y, Zhang X, Jiang L. Newly identified intronic and known pathogenic point mutations in SLC34A3/NPT2c cause hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Genes Dis*. 2024 May 7;12(2):101318.
- Uday S, Högler W. Differential diagnosis of heritable and acquired osteomalácia in children: biochemical and biomaterial signatures. *Calcif Tissue Int*. 2025;116(1):91.
- Yamazaki M, Michigami T. Osteocytes and the pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1005189.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Sobre as causas hereditárias de raquitismo hipofosfatêmico, assinale a alternativa correta:

- a) O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) resulta de mutações no gene *FGF23*, que aumentam a síntese de calcitriol.
- b) O raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD) é causado por variantes no gene *FGF23*, que tornam a proteína resistente à clivagem.
- c) O raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo tipo 1 (RHAR1) decorre de variantes no gene *PHEX*, reduzindo a reabsorção renal de fosfato.
- d) A síndrome de Fanconi é mediada por *FGF23*, caracterizando-se por hipocalcemia e PTH elevado.

2. Sobre o diagnóstico laboratorial dos raquitismos hipofosfatêmicos, é correto afirmar que:

- a) O TmP/GFR está elevado nas formas mediadas por *FGF23*.
- b) O *FGF23* apresenta-se reduzido ou indetectável em todas as formas de raquitismo hereditário.
- c) Nos casos mediados por *FGF23* (como XLH e RHAD), o *FGF23* está elevado ou inapropriadamente normal, e o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está baixo.
- d) Nos raquitismos não mediados por *FGF23*, como HHRH e SF, há hipofosfatemia com níveis baixos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

3. Em relação ao tratamento dos raquitismos hipofosfatêmicos, assinale a alternativa correta:

- a) O objetivo do tratamento é normalizar a fosfatemia, independentemente da resposta clínica e do tipo de tratamento.
- b) O burosumabe é um anticorpo monoclonal anti-*FGF23* indicado apenas para adultos com XLH.
- c) No HHRH, utiliza-se apenas reposição de fosfato, sem calcitriol, devido aos níveis elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- d) O tratamento convencional deve sempre incluir calcitriol, independentemente da forma etiológica.

CAPÍTULO 15

Raquitismos e osteomalácias hipocalcêmicos

Vanessa Radonsky e Guido de Paula Colares Neto

1. Introdução

O raquitismo é a alteração da ossificação endocondral devido ao comprometimento da formação e da mineralização da placa de crescimento. A osteomalácia, por outro lado, resulta de falha na mineralização da matriz óssea já constituída, acometendo os ossos cortical e trabecular. Na população pediátrica, essas condições costumam ocorrer de forma concomitante, em função da coexistência de tecido ósseo em crescimento e de osso maduro. Após o encerramento do crescimento linear, com o fechamento das placas epifisárias, há presença exclusiva da osteomalácia.

2. Fisiopatologia

O tecido ósseo é constituído por uma matriz orgânica, formada por fibras de colágeno tipo I principalmente, e por uma fração mineral composta por cristais de hidroxiapatita, ricos em cálcio e fósforo. Mais de 99% do cálcio corporal encontra-se incorporado a esses cristais, refletindo o papel do esqueleto como reservatório desse mineral. A manutenção da calcemia depende de um sistema regulatório integrado, no qual atuam o paratormônio (PTH), secretado pelas glândulas paratireoides, e a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], denominada calcitriol. O PTH eleva a concentração sérica de cálcio ao estimular a reabsorção óssea, a reabsorção tubular renal e a absorção intestinal, efeito mediado pelo aumento da produção de calcitriol. Paralelamente, esse hormônio aumenta a excreção urinária de fósforo, o que explica a presença de hipofosfatemia mesmo nas etiologias primariamente hipocalcêmicas.

A vitamina D pode ser obtida por fontes alimentares, na forma de ergocalciferol (vitamina D₂), presente em fungos, ou de colecalciferol (vitamina D₃), encontrado em óleo de fígado de bacalhau, peixes gordurosos, ovos e alimentos fortificados. A principal fonte de vitamina D é a síntese cutânea de colecalciferol, resultante da conversão do 7-deidrocolesterol sob a ação dos raios ultravioleta B. Após sua entrada na circulação, tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol ligam-se à proteína carreadora da vitamina D (DBP) e são transportados ao fígado, onde sofrem hidroxilação pela enzima 25-hidroxilase (CYP2R1), originando a 25-hidroxivitamina D (25OHD ou calcidiol). No túbulo proximal renal, a 25OHD é convertida em seu metabólito ativo, o calcitriol, pela ação da 1 α -hidroxilase (CYP27B1). Ao se ligar ao receptor nuclear da vitamina D (VDR), o calcitriol aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo no duodeno e exerce ações sobre o esqueleto e outros tecidos. Tanto o calcidiol quanto o calcitriol são inativados pela enzima 24-hidroxilase.

A ossificação endocondral, processo dos ossos longos e das vértebras, envolve a formação inicial de uma matriz cartilaginosa pelos condrócitos, que é substituída por tecido ósseo mineralizado, sob a ação de osteoblastos e osteoclastos. O fósforo participa desse processo ao induzir a apoptose dos condrócitos hipertróficos terminais, etapa necessária para a mineralização da matriz. Em condições de hipofosfatemia, independentemente da origem, essa sequência é comprometida, resultando em expansão da placa de

crescimento e acúmulo de osteoide não mineralizado, alterações observadas no raquitismo e na osteomalácia.

3. Etiologia

Os raquitismos e as osteomalácias podem ser classificados de acordo com o distúrbio mineral predominante, sendo agrupados em formas hipocalcêmicas ou hipofosfatêmicas. O raquitismo e a osteomalácia hipocalcêmicos decorrem da redução da disponibilidade de cálcio, relacionada à ingestão inadequada ou a alterações no metabolismo ou na ação da vitamina D — quadro 1.

O raquitismo hipocalcêmico nutricional resulta da ingestão insuficiente de vitamina D e/ou cálcio e representa a forma mais frequente de raquitismo na infância. A deficiência pode decorrer de baixa exposição à radiação ultravioleta, ingestão alimentar inadequada, ausência de suplementação em grupos de risco ou condições que cursam com redução da absorção intestinal. A diminuição da disponibilidade de vitamina D compromete a síntese de calcitriol, reduz a absorção intestinal de cálcio e leva à hipocalcemia, com ativação secundária do eixo PTH-vitamina D. Como consequência, ocorre aumento da reabsorção óssea e da fosfatúria, com impacto direto sobre a mineralização da placa de crescimento e da matriz óssea.

As formas hereditárias de raquitismo calciopênico, também denominadas raquitismo dependente de vitamina D (RDVD), incluem diferentes entidades conforme o defeito molecular envolvido. O RDVD1A é causado por variantes patogênicas bialélicas no gene *CYP27B1*, responsável pela codificação da enzima 1 α -hidroxilase. O RDVD1B resulta de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene *CYP2R1*, que codifica a 25-hidroxilase. O RDVD2A decorre de variantes patogênicas no gene do receptor da vitamina D (*VDR*), levando à resistência à ação do calcitriol. O RDVD2B está relacionado à expressão anômala de uma proteína que interfere na resposta ao receptor de vitamina D, apesar da integridade do gene *VDR*. O RDVD3 associa-se a variantes no gene *CYP3A*, que promovem inativação acelerada dos metabólitos da vitamina D, resultando em deficiência funcional.

Grupo fisiopatológico	Categoria	Tipo	Gene envolvido/ causa principal	Mecanismo predominante
Raquitismos hipocalcêmicos	Nutricional	Raquitismo nutricional	Deficiência de cálcio e/ou vitamina D	Redução da oferta ou da síntese de vitamina D, com diminuição da absorção intestinal de cálcio
	Hereditários dependentes de vitamina D (RDVD)	RDVD1A	<i>CYP27B1</i>	Defeito na 1 α -hidroxilação, com redução da produção de calcitriol
Continua na próxima página.				

Grupo fisiopatológico	Categoria	Tipo	Gene envolvido/ causa principal	Mecanismo predominante
Raquitismos hipocalcêmicos	Hereditários dependentes de vitamina D (RDVD)	RDVD1B	<i>CYP2R1</i>	Defeito na 25-hidroxiilação da vitamina D
		RDVD2A	<i>VDR</i>	Resistência ao calcitriol por alteração no receptor
		RDVD2B	<i>VDR</i> (defeito pós-receptor)	Resistência ao calcitriol sem variante estrutural do receptor
		RDVD3	<i>CYP3A4</i>	Aumento do catabolismo da vitamina D

Quadro 1. Causas de raquitismo e/ou osteomalácia hipocalcêmicos.

Legenda: *VDR*: gene que codifica o receptor da vitamina D (*Vitamin D Receptor*); *CYP27B1*: gene que codifica a enzima 1 α -hidroxilase; *CYP2R1*: gene que codifica a enzima 25-hidroxilase; *CYP3A4*: gene que codifica enzima do citocromo P450, envolvida no catabolismo da vitamina D.

4. Avaliação clínica

A avaliação clínica do raquitismo deve incluir anamnese com foco na idade de início dos sinais e sintomas, antecedentes familiares e presença de sintomas neurológicos, além de exame físico direcionado às manifestações de cada faixa etária.

Nos raquitismos hipocalcêmicos de origem nutricional, a apresentação clínica varia conforme a idade. Em lactentes e crianças pequenas observam-se irritabilidade, alargamento das fontanelas e craniotabes. Em crianças maiores e adolescentes são frequentes alargamento de punhos e tornozelos, baixa estatura e desaceleração do crescimento, rosário raquítico, deformidades dos membros inferiores e dor óssea. Tetania, convulsões por hipocalcemia e aumento do risco de fraturas também podem ocorrer.

No RDVD1A, os sintomas surgem na primeira infância e incluem redução da velocidade de crescimento, hipotonia muscular, genu varo ou valgo, rosário raquítico e manifestações de hipocalcemia. A ausência de diagnóstico e tratamento pode resultar em fraturas, deformidades ósseas e comprometimento do crescimento. O RDVD1B apresenta quadro clínico semelhante, com gravidade variável conforme o perfil genético. Indivíduos heterozigotos para variantes patogênicas em *CYP2R1* tendem a apresentar manifestações mais leves e redução discreta dos níveis de 25-hidroxivitamina D.

Nos RDVD2A e RDVD2B, o quadro clínico é semelhante ao observado nos tipos 1A e 1B e no raquitismo nutricional, destacando-se a presença de alopecia parcial ou total em cerca de dois terços dos pacientes, relacionada à participação do receptor de vitamina D no ciclo do folículo piloso. No RDVD3, a apresentação clínica assemelha-se à do raquitismo

nutricional ou do tipo 1A, com deformidades ósseas de início precoce e, em alguns casos, baixa estatura, frequentemente sem história familiar.

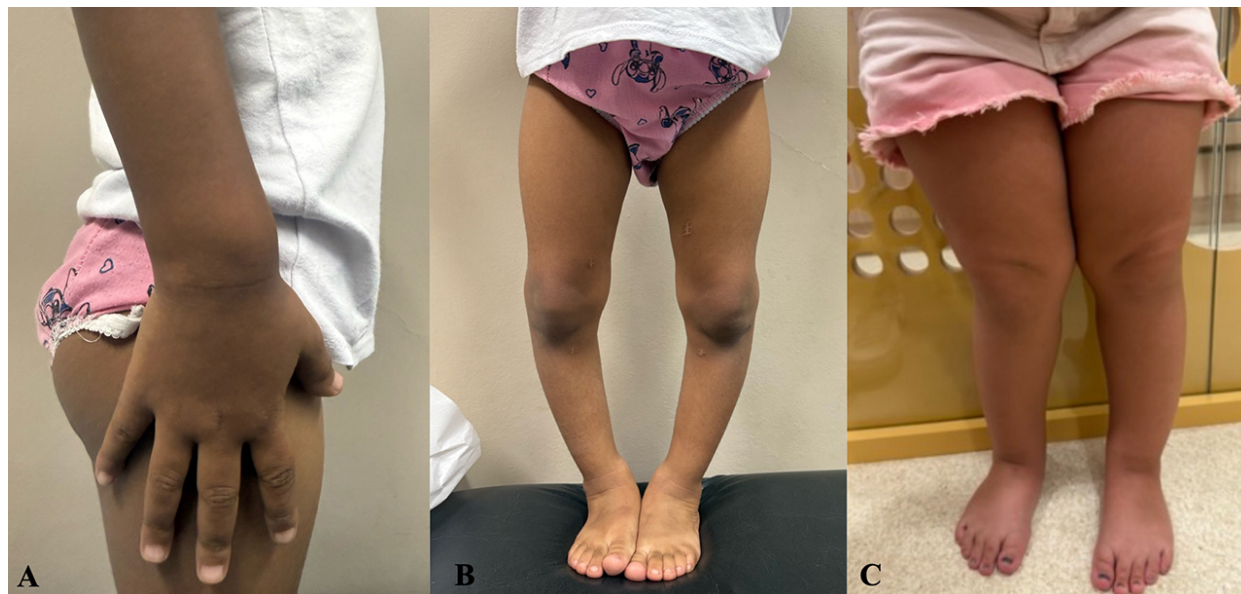


Figura 1. A. Alargamento de punhos; B. Genu varo com alargamento de joelhos e tornozelos; C. Genu valgo com alargamento de joelhos e tornozelos. Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

5. Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais para o diagnóstico de raquitismo e osteomalácia hipocalcêmicos incluem cálcio total e/ou iônico, fósforo, albumina, fosfatase alcalina total, creatinina, transaminases, PTH, 25OHD, gasometria venosa e análise urinária isolada de cálcio e creatinina (quadros 2 e 3).

Nos raquitismos hipocalcêmicos, a calcemia e a fosfatemia podem estar normais ou reduzidas, a fosfatase alcalina está elevada, o PTH aumentado e a calciúria reduzida. A 25OHD encontra-se diminuída na deficiência de vitamina D e permanece normal nos raquitismos dependentes de vitamina D tipos 1A, 1B, 2A e 2B. A 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D] está reduzida nos tipos 1A, 1B e 3, e aumentada nos tipos 2A e 2B.

Não há consenso sobre os níveis adequados de vitamina D na faixa etária pediátrica. O *Institute of Medicine* define deficiência de vitamina D como níveis de 25OHD inferiores a 20 ng/mL. O *Global Consensus for Nutritional Rickets* considera valores acima de 20 ng/mL como suficientes e inferiores a 12 ng/mL como deficiência associada ao risco de raquitismo.

Tipo de raquitismo	Causa principal	Ca sérico	Pi sérico	FAT
Raquitismo nutricional (deficiência de vitamina D)	Deficiência de vitamina D	N/↓	N/↓	↑↑
Raquitismo nutricional (deficiência de cálcio)	Deficiência de cálcio	N/↓	↓	↑
RDVD1A	Defeito em <i>CYP27B1</i> (1 α -hidroxilase)	↓	↓/N	↑↑
RDVD1B	Defeito em <i>CYP2R1</i> (25-hidroxilase)	N/↓	↓/N	↑
RDVD2A/2B	Resistência ao VDR (<i>VDR/HNRNPC</i>)	↓	↓/N	↑↑
RDVD3	Inativação acelerada (<i>CYP3A4</i>)	↓	↓	↑↑
Tipo de raquitismo	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	Calciúria
Raquitismo nutricional (deficiência de vitamina D)	↑	↓	N/↑/↓	↓
Raquitismo nutricional (deficiência de cálcio)	↑	N	↑	↓
RDVD1A	↑	N	↓	↓
RDVD1B	↑	↓	N/↓	↓
RDVD2A/2B	↑	N	↑	↓
RDVD3	↑	↓	↓	↓

Quadro 2. Diagnóstico diferencial das causas de raquitismo e/ou osteomalácia hipocalcêmicos segundo avaliação bioquímica.

Legenda: Ca sérico: cálcio sérico; Pi sérico: fósforo sérico; FAT: Fosfatase alcalina total; PTH: paratormônio; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D (calcidiol); 1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol); RDVD1A: raquitismo dependente de vitamina D tipo 1A; RDVD1B: raquitismo dependente de vitamina D tipo 1B; RDVD2A / 2B: raquitismo dependente de vitamina D tipos 2A e 2B; RDVD3: raquitismo dependente de vitamina D tipo 3; *VDR*: gene que codifica o receptor da vitamina D (*Vitamin D Receptor*); *CYP27B1*: gene que codifica a enzima 1 α -hidroxilase; *CYP2R1*: gene que codifica a enzima 25-hidroxilase; *CYP3A4*: gene do citocromo P450 envolvido no catabolismo da vitamina D; *HNRNPC*: proteína nuclear heterogênea envolvida na regulação pós-receptor do VDR; N: normal; ↑: aumentado; ↑↑: marcadamente aumentado; ↓: reduzido.

Idade	Cau/Cru
Abaixo de 3 meses	<2,1
3 meses — 6 meses	<2,1
6 meses — 12 meses	<2,1
12 meses — 2 anos	<0,45
2 — 5 anos	<0,35
6 — 10 anos	<0,3
11 — 15 anos	<0,26

Quadro 3. Valores de referência da relação cálcio/creatinina urinária em amostra isolada.

Legenda: Cau: calciúria em amostra isolada; Cru: creatinúria em amostra isolada.

6. Avaliação radiológica

Nas radiografias simples de mãos e punhos, joelhos e membros inferiores (figura 2), utilizadas na avaliação do raquitismo, observam-se alargamento e irregularidade das metáfises, sobretudo em punhos e joelhos. Podem ocorrer deformidades ósseas, como encurvamento de fêmures e tíbias, além de rarefação óssea. As radiografias também permitem a identificação de fraturas e pseudofraturas.

A cintilografia óssea com MDP-99mTc auxilia na detecção de pseudofraturas, visualizadas como áreas de hipercaptação em ossos de carga, como púbis, colo do fêmur e metatarsos. A ultrassonografia renal deve ser realizada pelo risco de hipercalciúria e nefrocalcinose com o tratamento.

O padrão-ouro diagnóstico é a histomorfometria de biópsia óssea da crista ílica, que demonstra aumento do rebordo osteoide e atraso da mineralização, sendo seu uso limitado pelo caráter invasivo do procedimento.

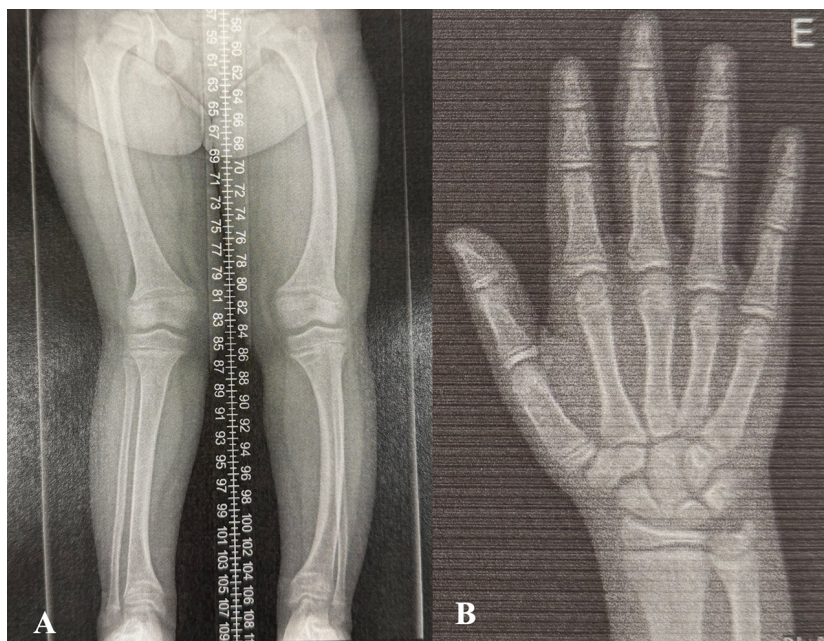


Figura 2. Características do raquitismo e osteomalácia na radiografia simples: A: genu vago com alargamento e irregularidade em metáfises; B: alargamento e irregularidade metafisárias em rádio e ulna. Fonte: arquivo pessoal dos autores.

7. Avaliação genotípica

Na presença de consanguinidade ou de histórico familiar sugestivo, a investigação molecular por sequenciamento de Sanger, painéis de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e/ou MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) contribui para o diagnóstico etiológico, a definição do padrão de herança e o aconselhamento genético.

Nos raquitismos hipocalcêmicos, a suspeita de RDVD1A e RDVD1B indica a análise dos genes *CYP27B1* (12q14.1) e *CYP2R1* (11p15.2). Nos tipos RDVD2A e RDVD2B, avaliam-se os genes *VDR* (12q13.11) e *HNRNPC* (14q11.2). No tipo RDVD3, a investigação inclui o gene *CYP3A4* (7q21).

8. Tratamento

O manejo do raquitismo e da osteomalácia hipocalcêmicos inclui abordagem interdisciplinar, com orientação familiar, ajuste de medicamentos que interfiram no metabolismo ósseo, atividade física ou terapia motora, acompanhamento odontológico e manejo da dor musculoesquelética. Mesmo com tratamento clínico, pode ser necessária intervenção ortopédica durante o crescimento para correção de deformidades.

A prevenção do raquitismo nutricional baseia-se na suplementação de cálcio e vitamina D desde o nascimento. O *guideline* da Sociedade Americana de Endocrinologia, publicado em 2024, recomenda a manutenção da suplementação empírica de vitamina D não apenas no primeiro ano de vida, mas também para crianças e adolescentes saudáveis entre 1 e 18 anos, por meio de alimentos fortificados, formulações vitamínicas e/ou suplementos. As recomendações de ingestão diária de cálcio e vitamina D conforme a faixa etária estão apresentadas no quadro 4.

Idade	Cálcio (mg/dia)	Vitamina D (UI/dia)
0 a 6 meses	200	400
6 a 12 meses	260	400
1 a 3 anos	700	600
4 a 8 anos	1.000	600
9 a 18 anos	1.300	600

Quadro 4. Suplementação de cálcio elementar e vitamina D (colecalfiferol) segundo a faixa etária.

O tratamento do raquitismo nutricional baseia-se na suplementação combinada de vitamina D e cálcio. Recomenda-se a oferta mínima de cálcio elementar em dose de 500 mg/dia, por meio da dieta e/ou suplementos, associada à suplementação de colecalfiferol, dividida em fase intensiva e fase de manutenção.

Na fase intensiva, o objetivo é restaurar as reservas de vitamina D e a homeostase mineral. A duração mínima é de 12 semanas, com doses de colecalfiferol ajustadas à faixa etária, conforme o quadro 5.

Faixa etária	Dose diária recomendada (UI)
< 3 meses	2.000
3 a 12 meses	2.000
12 meses a 12 anos	3.000-6.000
> 12 anos	6.000

Quadro 5. Doses diárias de colecalfiferol na fase intensiva do tratamento para deficiência de vitamina D de acordo com a faixa etária.

Na fase de manutenção utiliza-se a mesma dose recomendada para prevenção (quadro 4). Crianças com fatores de risco para deficiência de vitamina D, como obesidade ou uso de anticonvulsivantes, glicocorticoides e antirretrovirais, podem necessitar de doses maiores para manter níveis séricos adequados.

Em pacientes com doença hepática crônica ou má-absorção intestinal, pode-se utilizar calcifediol na dose de 10 µg em crianças a partir de 11 anos, uma vez que sua conversão para a forma ativa independe da 25-hidroilação hepática e sua absorção intestinal é maior do que a do colecalfiferol, permitindo elevação mais previsível da 25OHD.

A suplementação de cálcio no tratamento dos raquitismos pode ser realizada por diferentes sais, que variam quanto ao teor de cálcio elementar e às características de absorção. O carbonato de cálcio contém cerca de 40% de cálcio elementar e é amplamente utilizado, porém sua absorção depende de meio ácido, devendo ser administrado junto

às refeições. O citrato de cálcio fornece aproximadamente 21% de cálcio elementar e apresenta absorção menos dependente da acidez gástrica, sendo opção em pacientes com hipocloridria, uso de inibidores da bomba de prótons ou intolerância gastrointestinal. O citrato malato de cálcio contém cerca de 24% de cálcio elementar e associa boa absorção à melhor tolerabilidade gastrointestinal, sendo empregado em formulações pediátricas e no uso prolongado. O fosfato tricálcico apresenta aproximadamente 39% de cálcio elementar e fornece fósforo concomitantemente, devendo ser utilizado com cautela em situações que exijam controle da carga fosfórica. A escolha do sal de cálcio deve considerar a idade, a condição clínica e a tolerabilidade do paciente.

No RDVD1A, o tratamento é realizado com calcitriol na dose de 0,01 a 0,02 µg/kg/dia, dividido em duas tomadas, associado a cálcio elementar na dose de 50 a 75 mg/kg/dia, também fracionado. Recomenda-se manter o cálcio sérico próximo ao limite inferior da normalidade para reduzir o risco de hipercalcúria e nefrocalcinose.

No RDVD1B, o tratamento pode ser feito com calcitriol na dose de 0,01 a 0,02 µg/kg/dia em duas tomadas. Há relatos do uso de calcifediol oral na dose de 10 mg/dia.

Nos tipos RDVD2A e RDVD2B, o tratamento requer doses elevadas de calcitriol por via oral (1 a 6 µg/kg/dia, divididas em duas tomadas), associado à suplementação de cálcio elementar em doses de 1 a 3 g/dia.

No RDVD3, o tratamento é contínuo e exige doses elevadas de colecalciferol, associadas à suplementação de cálcio.

Mesmo com tratamento clínico adequado pode ser necessária intervenção ortopédica (como hemiepifisiodesse) para correção de deformidades durante o crescimento.

9. Monitoração

Durante a infância, a resposta ao tratamento do raquitismo e da osteomalácia é avaliada pela velocidade de crescimento, estatura, grau de deformidade esquelética, níveis de fosfatase alcalina total e achados radiológicos. A monitorização clínica e laboratorial, incluindo cálcio, fósforo, fosfatase alcalina total, creatinina, transaminases, PTH, 25OHD, cálcio e creatinina urinários, deve ser realizada a cada 3 a 6 meses. Recomenda-se a realização anual de radiografia de idade óssea e de joelhos para acompanhamento da maturação esquelética, além de ultrassonografia renal para rastreamento de nefrolitíase e nefrocalcinose — figura 3.

10. Prognóstico

O prognóstico dos raquitismos hipocalcêmicos depende do diagnóstico e do início do tratamento na infância. O tratamento permite controle bioquímico e melhora do crescimento, porém deformidades esqueléticas podem persistir quando o diagnóstico é tardio. As sequelas ortopédicas incluem genu varo ou valgo, discrepância de comprimento dos membros, alterações do eixo mecânico e dor musculoesquelética. Além do comprometimento esquelético, podem ocorrer: complicações renais, como hipercalcúria e nefrocalcinose durante o tratamento; manifestações dentárias, como hipoplasia do esmalte e atraso de erupção; e alterações neuromusculares, como fraqueza e câibras, com impacto funcional.

11. Fluxograma

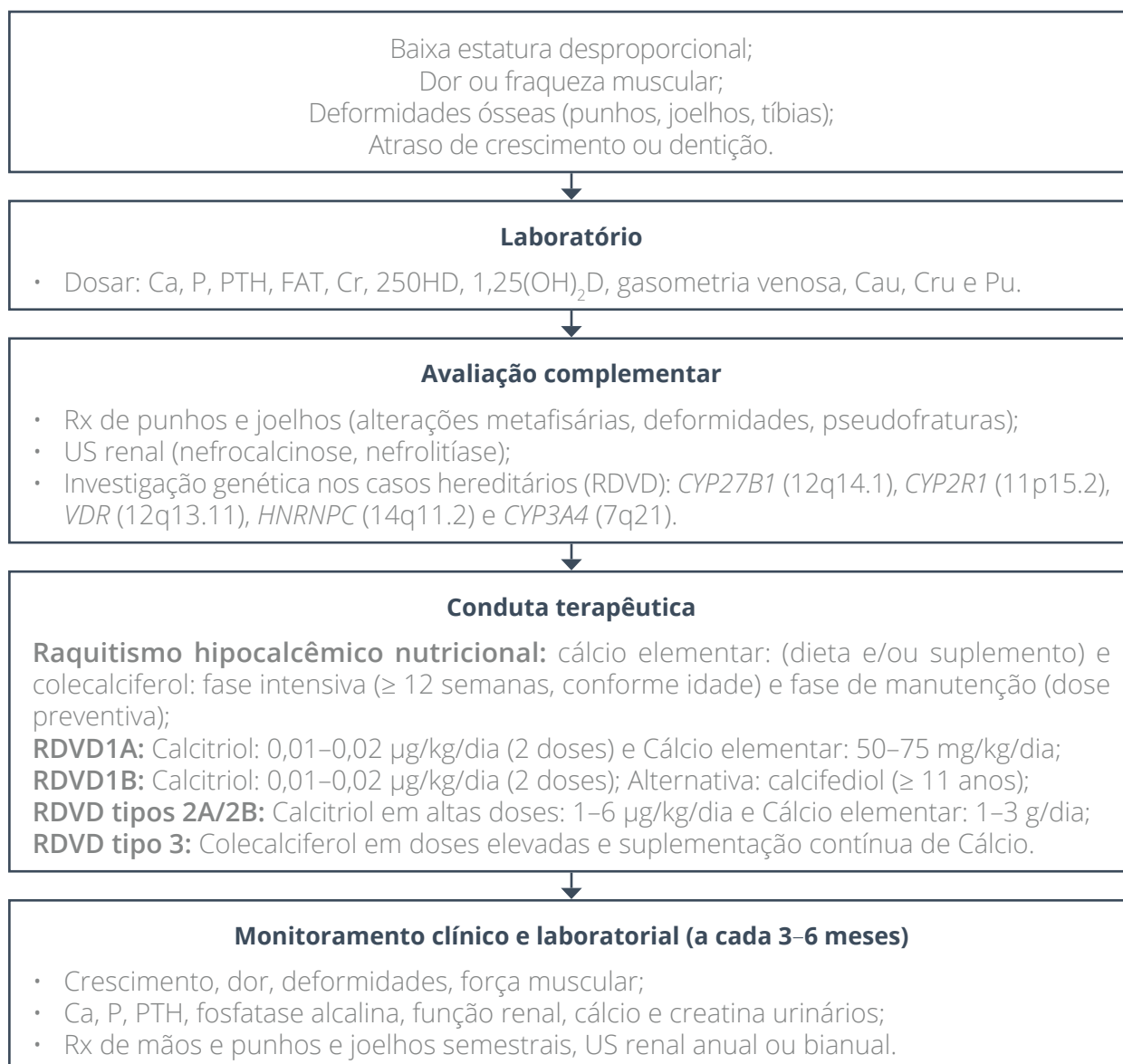


Figura 3. Algoritmo diagnóstico e terapêutico dos raquitismos hipocalcêmicos. Fonte: elaborado pelos autores.

12. Referências

- Abseyi SN, Şıklar Z. Approach to rickets: Is it calciopenic or phosphopenic? *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(5):458–466. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2023.23143.
- Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):88–105. doi:10.4274/jcrpe.2017.S009.
- Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, *et al.* Diagnosis, treatment, and management of rickets: A position statement from the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1383681. doi:10.3389/fendo.2024.1383681.

- Bouillon R, Quesada-Gomez JM. Comparison of calcifediol with vitamin D for prevention or cure of vitamin D deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;228:106248. doi:10.1016/j.jsbmb.2022.106248.
- Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, *et al*. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17101.
- Castano L, Madariaga L, Grau G, García-Castaño A. 25(OH) vitamin D deficiency and calcifediol treatment in pediatrics. *Nutrients*. 2022;14(9):1854. doi:10.3390/nu14091854.
- Chen H, Hewison M, Adams JS. Functional characterization of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C1/C2 in vitamin D resistance. *J Biol Chem*. 2006;281(51):39114–39120. doi:10.1074/jbc.M605538200.
- Collins MT, Marcucci G, Anders HJ, *et al*. Skeletal and extraskeletal disorders of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:473–489.
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, *et al*. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907–1947. doi:10.1210/clinem/dgad756.
- Donmez AS, Turkyilmaz A, Cayir A. Genetic forms of calciopenic rickets. *Eurasian J Med*. 2022;54(Suppl 1):S159–S163.
- Gentile C, Chiarelli F. Rickets in children: An update. *Biomedicines*. 2021;9(7):738. doi:10.3390/biomedicines9070738.
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: Part I – diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2013–2036.
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, *et al*. Rickets guidance: Part II – management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2289–2302.
- Joshi M, Uday S. Vitamin D deficiency in chronic childhood disorders: Importance of screening and prevention. *Nutrients*. 2023;15(12):2805. doi:10.3390/nu15122805.
- Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):455–476. doi:10.1016/j.beem.2018.05.004.
- Lin Y, Guan Z, Mei H, *et al*. Clinical characteristics and long-term outcomes of 12 children with vitamin D-dependent rickets type 1A: A retrospective study. *Front Pediatr*. 2022;10:Nov.
- Mantoanelli L, Almeida CM, Coelho MCA, *et al*. Vitamin D-dependent rickets type 3: A case report and systematic review. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(4):512–517. doi:10.1007/s00223-022-01029-6.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, *et al*. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. doi:10.1210/jc.2015-2175.
- Murray SL, Wolf M. Calcium and phosphate disorders: Core curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(2):241–256. doi:10.1053/j.ajkd.2023.04.017. PMID:38099870.
- Roizen JD, Li D, O’Lear L, *et al*. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1913–1918.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, *et al*. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1146–1152.

doi:10.1210/jc.2011-2218.

- Roy A, Chowdhury AS, Ray A, *et al.* Diagnostic approach to rickets: An ESB consensus statement. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2024;29(5):284–307. doi:10.6065/apem.2342244.132.
- Shaker JL, Deftos L. Calcium and phosphate homeostasis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. Updated 2023 May 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279023/>.
- Uday S, Högl W. Differential diagnosis of heritable and acquired osteomalacia in children: Biochemical and biomaterial signatures. *Calcif Tissue Int.* 2025;116(1):91.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Nos raquitismos hipocalcêmicos, a presença de hipofosfatemia pode ocorrer mesmo quando o distúrbio primário envolve deficiência de cálcio. O principal mecanismo responsável por essa alteração é:

- a) Redução da absorção intestinal de fósforo mediada pela deficiência de vitamina D.
- b) Aumento da excreção renal de fósforo induzido pelo hiperparatireoidismo secundário.
- c) Defeito primário na reabsorção tubular proximal de fósforo mediado por FGF23.
- d) Redução da ingestão alimentar de fósforo associada à desnutrição.

2. No diagnóstico diferencial dos raquitismos hipocalcêmicos e hipofosfatêmicos, qual achado laboratorial é mais compatível com raquitismo dependente de vitamina D tipo 2A ou 2B?

- a) 25(OH)D reduzida e 1,25(OH)₂D reduzida.
- b) 25(OH)D normal e 1,25(OH)₂D elevada, com PTH aumentado.
- c) Hipofosfatemia isolada com FGF23 elevado.
- d) Calcemia normal, fosfatase alcalina normal e PTH suprimido.

3. Sobre o prognóstico e as complicações dos raquitismos hipocalcêmicos, é correto afirmar que:

- a) O tratamento precoce impede completamente o surgimento de deformidades esqueléticas.
- b) As principais complicações restringem-se ao sistema musculoesquelético.
- c) Podem ocorrer complicações renais, dentárias e neuromusculares ao longo da vida.
- d) O risco de nefrocalcinose é irrelevante nas formas calciopênicas.

CAPÍTULO 16

Doença mineral e óssea da doença renal crônica na pediatria

Leonardo Gonçalves Bedram

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por alterações estruturais ou funcionais dos rins, persistentes por mais de três meses, que levam à redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG). A perda progressiva da função renal acarreta alterações em diversos sistemas do organismo, como distúrbios metabólicos, eletrolíticos, ácido-básico, hematológicos, entre outros. A classificação em estágios de 1 a 5, baseada na TFG estimada, permite estratificar a gravidade da doença e nortear o manejo clínico e terapêutico.

O avanço da DRC repercute diretamente no crescimento e no desenvolvimento da criança e está associado a complicações que contribuem para a alta morbimortalidade dessa doença, sendo a causa cardinal de mortalidade na DRC a de origem cardiovascular. A doença mineral e óssea da DRC (DMO-DRC) destaca-se como um dos eixos centrais do acometimento cardiovascular, definido pela presença de anormalidades ósseas, laboratoriais e também extraósseas, como as calcificações vasculares. Na DMO-DRC, as deformidades ósseas podem ocorrer tanto em adultos quanto em crianças. Contudo, nos pacientes pediátricos, o acometimento é mais amplo, podendo causar atraso no crescimento, deslizamento das epífises e aumento do risco de fraturas.

2. Fisiopatologia da DMO-DRC

Com a perda progressiva do tecido renal há um declínio gradual das funções de filtração e excreção, resultando na retenção de fósforo (P) e consequente elevação de sua concentração sérica. Esse aumento estimula os osteócitos a secretarem o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), um hormônio central na regulação do metabolismo do P. Nos rins, o FGF23 liga-se a complexos formados pelo receptor de FGF (FGFR) e pelo correceptor α -Klotho, indispensável para sua ação. Esse complexo promove a fosfatúria e reduz a produção de 1,25-diidroxitamina D [1,25(OH)₂D] por inibição da enzima 1 α -hidroxilase, responsável pela conversão da 25-hidroxitamina D [25(OH)D] em sua forma ativa.

À medida que a TFG diminui, os níveis de FGF23 aumentam como mecanismo compensatório para tentar manter o P sérico dentro da faixa normal. Entretanto, a destruição progressiva dos néfrons leva à perda de expressão do Klotho e à redução da atividade da 1 α -hidroxilase, o que compromete a síntese de 1,25(OH)₂D. A deficiência da forma ativa da vitamina D reduz a absorção intestinal de cálcio (Ca), levando à hipocalcemia, principal estímulo para a secreção de paratormônio (PTH).

A secreção de PTH é regulada, entre outros fatores, pelo receptor sensível de cálcio (CaSR), expresso nas células da glândula paratireoide. O CaSR é essencial para detectar variações de Ca sérico e modular a secreção de PTH. Na DRC, a queda persistente dos níveis de Ca e 1,25(OH)₂D, associada à sobrecarga de P, causa hipoativação crônica do CaSR e redução de sua sensibilidade ao Ca. Com a progressão da doença, a paratireoide

sofre alterações estruturais e funcionais, passando de uma hiperplasia difusa inicial para uma forma nodular, caracterizada por menor expressão de CaSR e do receptor de vitamina D (VDR). Essas mudanças tornam a glândula menos responsiva ao Ca e à vitamina D, perpetuando a hipersecreção de PTH.

Tanto o FGF23 quanto o PTH exercem ação fosfatúrica, mas sua função compensatória torna-se insuficiente diante da perda da função renal. Além disso, a redução da depuração renal do PTH, especialmente de sua fração carboxiterminal, contribui para a manutenção de níveis elevados do hormônio. Nesse contexto, estabelece-se o hiperparatireoidismo secundário (HPTS), principal distúrbio hormonal associado às alterações da DMO-DRC.

2.1. Remodelamento ósseo

A DRC também provoca alterações estruturais e funcionais no tecido ósseo, denominadas de osteodistrofia renal (ODR) quando realizadas a biópsia e a histomorfometria ósseas. Essas alterações refletem o comprometimento dos três principais componentes da dinâmica óssea: o turnover, a mineralização e o volume.

O turnover ósseo é um processo contínuo e altamente regulado, no qual a atividade coordenada de três tipos celulares — osteoclastos, osteoblastos e osteócitos — mantém o equilíbrio entre formação e reabsorção ósseas. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção da matriz mineralizada, os osteoblastos sintetizam nova matriz óssea e os osteócitos, localizados no interior do tecido mineralizado, atuam como sensores mecânicos e reguladores do metabolismo ósseo, integrando os sinais hormonais e locais.

Na DRC, a ativação persistente do receptor PTH/PTHrP, associada à inflamação crônica, acidose metabólica e uremia, leva a uma remodelação óssea desorganizada. A formação e a reabsorção ocorrem de forma simultânea, porém desproporcional, resultando em padrões histológicos distintos de ODR. Nas formas de alto turnover, como a osteíte fibrosa e a doença óssea mista, há aumento global da atividade celular, com maior mobilização de matriz ao longo das superfícies trabeculares e corticais. O volume ósseo costuma estar preservado ou aumentado, enquanto a mineralização pode variar de normal a comprometida. Já nas formas de baixo turnover, como a doença óssea adinâmica e a osteomalácia, observa-se redução da atividade celular e da taxa de turnover, associada a alterações variáveis do volume e da mineralização óssea.

Entre essas manifestações, a doença óssea de alta remodelação, tipicamente causada pelo HPTS, é a forma mais comum. Nela, a reabsorção e a formação óssea estão aumentadas, mas ocorrem de modo desorganizado, frequentemente acompanhadas de fibrose medular. Por outro lado, as doenças de baixa remodelação refletem uma supressão da atividade celular, resultando em osso metabolicamente inerte e menos adaptável às demandas mecânicas e metabólicas.

O diagnóstico definitivo das diferentes formas de ODR é realizado por biópsia óssea, que permite a avaliação direta dos parâmetros de remodelamento, mineralização e volume ósseo, oferecendo uma compreensão precisa das alterações celulares e estruturais subjacentes à DMO-DRC.

3. A DRC e o hormônio do crescimento

O crescimento ósseo adequado depende da integridade das funções renais, endócrinas, nutricionais e metabólicas. Na criança com DRC, a interação entre esses sistemas está

alterada, o que reflete no comprometimento do crescimento e da estrutura óssea.

O déficit de crescimento linear é uma das manifestações mais marcantes da DRC em crianças e adolescentes. Dados do *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* indicam que mais de um terço dos pacientes pediátricos com DRC apresentam estatura inferior ao percentil 3º para a idade e sexo. Fatores como a acidose metabólica, que utiliza o osso como tampão, prejudicam o remodelamento ósseo, reduzem a resposta ao calcitriol e aumentam a resistência periférica ao hormônio do crescimento. Somam-se a isso: os distúrbios eletrolíticos e metabólicos, que desorganizam a homeostase cálcio-fósforo e comprometem a mineralização óssea; a deficiência de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que diminui a absorção intestinal de Ca e a sensibilidade da placa de crescimento aos estímulos anabólicos; e a desnutrição proteico-calórica, que limita os substratos necessários à formação da matriz óssea. Em conjunto, essas condições reduzem a expressão de receptores hormonais, alteram o microambiente celular e agravam a disfunção do eixo GH/IGF-1, resultando em resposta anabólica tecidual prejudicada.

Um dos mecanismos hormonais envolvidos nesse processo é a resistência à ação do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que desempenham papel central no crescimento somático e na remodelação óssea. Essa resistência ocorre por múltiplos mecanismos interligados que comprometem tanto a produção quanto a ação periférica desses hormônios. Um dos mecanismos é a alteração na sinalização do receptor de GH. Na DRC há redução da densidade dos receptores de GH e defeitos na sinalização pós-receptor, particularmente na via JAK2/STAT5, presente no fígado e na placa de crescimento. Essa disfunção leva à diminuição da produção hepática de IGF-1 e à redução da ação local do IGF-1 na placa epifisária, mesmo na presença de níveis circulantes normais ou elevados de GH.

Outro mecanismo importante é o aumento da expressão de inibidores da sinalização do GH, especialmente as proteínas SOCS (*suppressors of cytokine signaling*), com destaque para a SOCS2, que bloqueia a ativação da via JAK2/STAT5 e reduz a resposta celular ao GH, contribuindo para o retardo do crescimento.

Além disso, ocorre uma alteração significativa na biodisponibilidade do IGF-1. Embora os níveis séricos totais possam estar normais ou apenas levemente diminuídos, há elevação das proteínas ligadoras de IGF (IGFBPs), que se ligam ao IGF-1 e reduzem sua fração livre biologicamente ativa. O resultado é uma deficiência funcional de IGF-1 na placa de crescimento, onde o hormônio atua promovendo a proliferação e a diferenciação dos condrócitos. O resultado final é um estado de resistência ao GH e de baixa bioatividade do IGF-1, que compromete a proliferação e a maturação dos condrócitos da placa de crescimento, levando à redução da velocidade de crescimento linear e à mineralização óssea inadequada nas crianças com DRC.

4. Diagnóstico

A avaliação e o manejo das crianças DMO-DRC devem integrar de forma sistemática a anamnese, o exame físico e os métodos laboratoriais e de imagem, de modo a permitir uma abordagem abrangente das alterações bioquímicas, estruturais e das possíveis calcificações extraesqueléticas.

A anamnese e o exame físico são etapas essenciais e devem sempre preceder a investigação laboratorial. É necessário incluir a avaliação detalhada do crescimento linear, a identificação de deformidades ósseas, como genu varo ou valgo, arqueamento

dos ossos longos e alargamento epifisário, além da análise do estado nutricional e da presença de outros sinais clínicos compatíveis com DMO-DRC.

As alterações no crescimento podem surgir precocemente, ainda nos estágios iniciais da DRC, e manifestar-se de diferentes formas: altura abaixo do percentil 3, desaceleração progressiva da curva de crescimento em relação ao potencial genético estimado pela altura média dos pais ou redução da velocidade de crescimento conforme as curvas específicas por sexo. De acordo com as diretrizes do KDIGO, lactentes com DRC estágios 2-5D devem ter o comprimento corporal aferido ao menos trimestralmente, enquanto crianças e adolescentes nos mesmos estágios devem ter o crescimento linear avaliado, no mínimo, uma vez por ano.

Essa abordagem integrada e sistematizada permite correlacionar achados clínicos, laboratoriais e de imagem, favorecendo um diagnóstico mais preciso e o acompanhamento individualizado, essenciais para otimizar o manejo da DMO-DRC.

4.1. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial deve incluir a dosagem seriada de Ca sérico (total ou, idealmente, iônico), P, fosfatase alcalina (FA) e PTH, iniciando a partir do estágio 2 da DRC, com periodicidade ajustada conforme os resultados e a necessidade de maior ou menor controle, como mostra a quadro 1.

DRC			
Parâmetros	Estágio 2-3	Estágio 4	Estágios 5 e 5D
Ca e P	6 — 12 meses	3 — 6 meses	1 — 3 meses
PTH e FA	Basal	6 — 12 meses	6 — 12 meses

Quadro 1. Recomendação de controle do metabolismo ósseo. Fonte: adaptado de KDIGO 2009 (8).

Legenda: Ca: cálcio; P: fósforo; PTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina; DRC: doença renal crônica.

A FA é um marcador útil para avaliar o remodelamento ósseo. Na prática clínica, utiliza-se com maior frequência a fração total, por ser mais acessível e disponível em rotina, embora a fração óssea ofereça maior precisão, sendo limitada por custo e disponibilidade laboratorial. A dosagem de 25(OH)D é igualmente essencial, especialmente nos casos de insuficiência ou deficiência, considerando-se seu papel não apenas no metabolismo ósseo, como também em outros tecidos-alvo.

O PTH e a FA são atualmente os marcadores laboratoriais mais úteis na prática clínica, por sua correlação com o estado de remodelação óssea e pela capacidade de distinguir padrões de alto e baixo turnover.

Além dos marcadores clássicos, diversos biomarcadores emergentes têm sido estudados em crianças com DRC, incluindo a osteocalcina, os pró-peptídeos do colágeno tipo I (PINP e PICP), produtos do metabolismo osteoclástico, como o telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX) e a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP5b), além de

mediadores derivados dos osteócitos, como a esclerostina e o FGF23, indicados na quadro 2. Esses marcadores refletem de maneira mais ampla a interação entre a atividade osteoblástica e osteoclástica e a complexa fisiopatologia da DMO-DRC. No entanto, a variabilidade biológica, a falta de padronização dos ensaios e a escassez de valores de referência pediátricos ainda limitam seu uso rotineiro na prática clínica.

Categoria	Marcador	Origem/Função
Reabsorção óssea	CTX	Fragmento do colágeno tipo I liberado durante a degradação óssea.
	TRAP5b	Enzima liberada por osteoclastos ativos.
Formação óssea	Fosfatase alcalina óssea	Enzima da membrana osteoblástica.
	PINP e PICP	Subprodutos da síntese de colágeno tipo I.
	Osteocalcina	Proteína não colagenosa sintetizada por osteoblastos.
Regulação do remodelamento	FGF23	Secretado por osteócitos; regula P e vitamina D.
	Esclerostina	Glicoproteína inibidora da via Wnt/ β -catenina.

Quadro 2. Marcadores do remodelamento ósseo.

Legenda:CTX: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I; TRAP5b: fosfatase ácida resistente ao tartarato; PINP e PICP: pró-peptídeos do colágeno tipo I; FGF23: fator de crescimento de fibroblasto 23.

É fundamental reconhecer, contudo, que mesmo os métodos bioquímicos empregados rotineiramente no diagnóstico, monitoramento e tratamento da DMO-DRC apresentam limitações importantes. O Ca, P e a FA total refletem apenas indiretamente a remodelação óssea, e o PTH sofre grande variabilidade biológica e analítica, influenciado pelo método de dosagem, pela depuração renal e pela presença de fragmentos biologicamente ativos e inativos.

4.2. Avaliação por imagem

A análise por imagem constitui um complemento à avaliação bioquímica, permitindo a caracterização estrutural e densitométrica do osso em pacientes pediátricos com DRC. As principais técnicas utilizadas incluem a radiografia simples, a absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT).

A radiografia convencional continua sendo o exame inicial mais acessível e amplamente disponível, permitindo identificar deformidades ósseas, fraturas patológicas, alterações metafisárias e avaliar a idade óssea. A DXA é amplamente disponível e fornece medidas de densidade mineral óssea (DMO). No entanto, a interpretação em crianças com déficit

de crescimento requer ajustes para idade, sexo e estatura, uma vez que a DMO tende a subestimar o conteúdo mineral volumétrico. Por outro lado, a pQCT oferece avaliação volumétrica tridimensional, distinguindo os compartimentos cortical e trabecular, o que permite uma análise mais detalhada da geometria e da densidade óssea, embora sua utilização ainda seja restrita a centros de pesquisa.

Métodos emergentes, como a tomografia de alta resolução (HR-pQCT) e a ressonância magnética de alta definição, têm sido explorados como abordagens não invasivas para avaliar microarquitetura e mineralização óssea. A HR-pQCT apresenta boa correlação com parâmetros histomorfométricos e permite visualizar a porosidade cortical e as alterações trabeculares, enquanto a ressonância magnética de alta definição oferece uma caracterização tridimensional sem exposição à radiação, sendo considerada por alguns autores como uma “biópsia virtual”. Outra técnica em investigação é a ultrassonografia quantitativa, que é rápida e livre de radiação, mas ainda carece de padronização e não substitui métodos densitométricos consolidados (24). Apesar dos avanços, pela escassez de evidências robustas em pediatria, as modalidades de imagem permanecem ferramentas pouco utilizadas, sendo a prática clínica guiada pelos exames laboratoriais mencionados.

4.3. Avaliação pela biópsia óssea

Além dos métodos laboratoriais e de imagem, a biópsia óssea representa uma ferramenta diagnóstica de grande valia na avaliação da DMO-DRC pediátrica. Embora seu uso seja mais restrito na prática clínica, trata-se do padrão-ouro para a caracterização das alterações do tecido ósseo, permitindo a análise direta dos três parâmetros fundamentais: remodelamento, mineralização e volume.

A biópsia é indicada principalmente em situações em que os marcadores bioquímicos e os exames de imagem não permitem uma definição precisa do tipo de comprometimento ósseo. Entre as principais indicações estão a discordância entre os achados clínicos e laboratoriais e/ou de imagem, a presença de fraturas inexplicadas, deformidades ósseas progressivas em discordância com a clínica e a investigação de toxicidade por alumínio ou sobrecarga de metais.

Apesar de invasiva e limitada a centros especializados, a biópsia óssea fornece informações únicas sobre a dinâmica celular e a qualidade do osso, complementando as demais modalidades diagnósticas e orientando o manejo individualizado da criança com DRC. Esse método será discutido mais profundamente em outro capítulo.

5. Tratamento

O tratamento da DMO-DRC em crianças deve ser individualizado, multidisciplinar e integrado, com o objetivo de retardar a progressão das anormalidades ósseas, preservar o crescimento linear e manter o equilíbrio mineral. A base terapêutica envolve o controle rigoroso dos níveis séricos de Ca, P, FA, PTH e 25-hidroxivitamina D [25(OH)D].

5.1. Terapia nutricional

A intervenção nutricional é a primeira etapa do manejo e deve priorizar o crescimento e o desenvolvimento adequados. De acordo com as recomendações do *Pediatric Renal Nutrition Taskforce*, a ingestão proteica deve manter-se dentro da faixa recomendada para a idade, diferindo das orientações aplicadas a adultos. A restrição proteica não deve ser realizada em crianças, pois aumenta o risco de desnutrição proteico-energética e

compromete o crescimento linear. Em crianças submetidas à diálise, é necessária uma ingestão proteica superior para compensar as perdas dialíticas e sustentar o anabolismo.

5.2. Controle do cálcio e do fósforo

O manejo do Ca e do P requer equilíbrio entre prevenir hipercalcemia e hiperfosfatemia e assegurar aporte nutricional adequado ao crescimento e à mineralização óssea. A ingestão deve permanecer dentro dos limites do *Suggested Dietary Intake*, ajustada à idade e ao estágio da DRC.

Em relação ao P, recomenda-se reduzir fontes inorgânicas altamente biodisponíveis, como aditivos alimentares e produtos processados, e preservar fontes naturais de proteína, como carnes, laticínios e leguminosas. Os sais de Ca podem ser utilizados como quelantes de P, auxiliando na manutenção da normofosfatemia e fornecendo Ca elementar quando necessário. Em situações de risco de sobrecarga de Ca, deve-se optar por quelantes isentos de Ca, como o sevelamer. A dose de sais de Ca deve ser cuidadosamente ajustada para que a ingestão total de Ca (dietética e suplementar) não exceda o limite recomendado para a idade.

Dessa forma, o manejo nutricional deve buscar um equilíbrio entre o metabolismo mineral e o fornecimento adequado de energia e proteínas, indispensáveis ao crescimento. Considerando que as necessidades nutricionais da criança com DRC são específicas e dinâmicas, a educação nutricional da família e o acompanhamento por nutricionista especializado são essenciais para promover um desenvolvimento adequado sem comprometer o controle metabólico.

5.3. Correção da acidose metabólica

A acidose metabólica constitui um componente importante do manejo farmacológico da DMO-DRC. O estudo *Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)* demonstrou que a acidose está associada à progressão da DRC. Crianças com bicarbonato sérico <18 mEq/L apresentam maior risco de progressão da doença, atraso de crescimento e aumento da mortalidade em comparação àquelas com valores >22 mEq/L. Portanto, o tratamento com bicarbonato de sódio oral deve ser considerado para manter os níveis dentro da faixa ideal.

5.4. Reposição de vitamina D e uso de calcitriol

A deficiência de 25(OH)D é altamente prevalente em crianças com DMO-DRC e contribui para a disfunção mineral e óssea, agravando o HPTS. A reposição de 25(OH)D deve fazer parte da estratégia terapêutica, precedendo ou acompanhando o uso da vitamina D ativa, em um modelo de tratamento integrado. Recomenda-se manter os níveis séricos de 25(OH)D >30 ng/mL, conforme orientações da população geral, com ajustes individualizados conforme a idade, o estágio da DRC e as concentrações séricas. O monitoramento regular é essencial para evitar tanto a deficiência quanto o excesso, prevenindo hipercalcemia e hipercalcúria (22, 23).

O calcitriol [1,25(OH)₂D₃] é, até o momento, o único agente aprovado e disponibilizado pelo sistema público de saúde brasileiro para uso pediátrico com ação direta na supressão do PTH, desempenhando papel central no controle do HPTS. Seu uso visa corrigir a deficiência de vitamina D ativa, reduzir a secreção secundária de PTH e promover adequada mineralização óssea. A dose deve ser ajustada conforme o estágio da DRC, os

níveis séricos de Ca e P e a resposta clínica e laboratorial. Em estágios avançados, pode ser administrado de forma intermitente ou diária, de acordo com a particularidade de cada caso. As doses recomendadas para início do tratamento são demonstradas no quadro 3.

Cálcio e fósforo séricos	Fosfatase alcalina	PTH	Calcitriol
Normal	Normal ou aumentada	< 2× o valor de referência	Não utilizar
		> 2× o valor de referência	Considerar uso (dose máxima: 0,25 µg/dia)

Quadro 3. Recomendações para início do calcitriol em pacientes pediátricos com DRC estágios 2-4. Fonte: Adaptado de Abreu *et al.*

Cálcio e fósforo séricos	Fosfatase alcalina	PTH	Calcitriol
Normal	Normal ou aumentada	2-9× o valor de referência	Iniciar com 0,25 µg/dia e ajustar gradualmente
		≥ 9× o valor de referência	Aumentar progressivamente até 1 µg/dia

Quadro 4. Recomendações para início do calcitriol em pacientes pediátricos com DRC estágios 5-5D. Fonte: Adaptado de Abreu *et al.*

5.5. Terapias emergentes

Embora algumas terapias mais recentes ainda não estejam disponíveis para uso pediátrico no Brasil, países da Europa e dos Estados Unidos já empregam agentes adicionais para o controle do HPTS. Entre eles destacam-se:

- O cinacalcete, um calcimimético que aumenta a sensibilidade do receptor de Ca da paratireoide, reduzindo o PTH sem causar hipercalcemia;
- O paricalcitol, um análogo seletivo da vitamina D que mantém o efeito supressor sobre o PTH com menor impacto sobre o Ca e o P séricos.

Esses avanços refletem a busca por terapias mais específicas e seguras, oferecendo perspectivas promissoras para o manejo futuro da DMO-DRC pediátrica, especialmente em pacientes refratários ao tratamento convencional.

5.6. Paratireoidectomia

A paratireoidectomia não é um procedimento de rotina na pediatria, sendo reservada a casos excepcionais em que o manejo clínico não é suficiente para o controle do HPTS. Crianças com hiperparatireoidismo grave que não respondem ao tratamento clínico

ou são intolerantes às terapias disponíveis devem ter a cirurgia considerada como alternativa terapêutica, com o objetivo de controlar níveis persistentemente elevados de PTH, prevenir alterações ósseas graves e restaurar o equilíbrio mineral, contribuindo assim para a melhora da qualidade de vida.

5.7. Terapia com hormônio do crescimento

O déficit de crescimento é uma manifestação clínica marcante da DMO-DRC pediátrica, e a decisão terapêutica deve ser tomada em conjunto com um endocrinologista pediátrico, garantindo uma avaliação abrangente do potencial de crescimento e da segurança do tratamento.

A Sociedade Europeia de Nefrologia Pediátrica (ESPN) recomenda que crianças com mais de 6 meses, TFG <60 mL/min/1,73m² e déficit de crescimento persistente possam ser tratadas com hormônio do crescimento (GH), desde que outros fatores potencialmente tratáveis tenham sido previamente corrigidos e que o paciente ainda apresente potencial de crescimento sob monitoramento rigoroso. As contraindicações incluem hipersensibilidade ao fármaco, PTH >500 pg/mL, retinopatia diabética grave (proliferativa ou não proliferativa), primeiro ano após o transplante renal, estado crítico de saúde e neoplasias malignas ativas. A dose recomendada de GH situa-se entre 28 e 30 UI/m² por semana, equivalente a 0,045-0,05 mg/kg por dia.

6. Conclusão

A DMO-DRC na pediatria representa um dos aspectos mais complexos e desafiadores do manejo da DRC, pois afeta diretamente o crescimento, o desenvolvimento e a qualidade de vida da criança. O entendimento da sua fisiopatologia, aliado a uma abordagem diagnóstica abrangente e a um tratamento integrado que contemple aspectos nutricionais, hormonais e metabólicos, é essencial para prevenir deformidades esqueléticas e otimizar o crescimento. A integração entre nefrologistas, endocrinologistas, nutricionistas e demais profissionais da equipe multiprofissional é indispensável para um cuidado efetivo e humanizado. O reconhecimento precoce e o acompanhamento longitudinal rigoroso constituem as principais ferramentas para modificar o curso da DMO-DRC, reduzindo suas complicações e favorecendo uma transição mais saudável para a vida adulta.

7. Resumo prático

Comprometimento do crescimento na DRC pediátrica

O crescimento ósseo adequado depende da integridade das funções renal, endócrina, nutricional e metabólica. Na criança com DRC, a disfunção integrada desses sistemas leva a atraso estatural e alterações na estrutura óssea.

Entre os principais fatores envolvidos estão:

- Acidose metabólica;
- Distúrbios do cálcio e fósforo;
- Deficiência de 1,25(OH)₂D;
- Desnutrição proteico-calórica;
- Inflamação e uremia.

O eixo GH/IGF-1 é muito importante nesse processo. A resistência ao GH decorre da redução dos receptores e defeitos na via JAK2/STAT5, levando à menor produção e ação do IGF-1. Além disso, há aumento das proteínas SOCS, que inibem a sinalização do GH, e elevação das IGFBPs, que reduzem a fração livre do IGF-1. O resultado é baixa bioatividade do IGF-1, menor proliferação e diferenciação dos condrócitos e crescimento linear comprometido.

Tratamento		Aspectos práticos e recomendações
Nutricional	Aporte proteico adequado	Não restringir proteína em crianças; preferir fontes naturais de proteína; reduzir fósforo inorgânico (alimentos processados); evitar hiperfosfatemia.
	Educação nutricional	Acompanhamento por nutricionista pediátrico é essencial; individualizar conforme estágio da DRC e idade.
Farmacológico	Correção da acidose metabólica	Evitar bicarbonato sérico <18 mEq/L.
	Sais de cálcio	Evitar hipocalcemia e hipercalcemia.
	Quelantes de fósforo	Usar sais de cálcio quando necessário; preferir quelantes sem cálcio se houver risco de sobrecarga.
	25(OH)D	Manter níveis >30 ng/mL; repor conforme protocolos da população geral, com ajustes conforme estágio da DRC.
	Calcitriol	Auxilia no controle dos níveis de PTH e na mineralização óssea.
	Análogos da vitamina D e calcimiméticos	Usados em alguns países, porém ainda não disponíveis para uso pediátrico no Brasil.
Endócrino	Hormônio do crescimento (GH)	Indicado para TFG <60 mL/min/1,73m ² com déficit de crescimento persistente; importante realizar acompanhamento com endocrinologista.
Intervencional	Paratireoidectomia	Não é de rotina na pediatria; indicada em casos graves com PTH persistentemente elevado e alterações ósseas progressivas.

Quadro 5. Resumo do tratamento do DMO-DRC em pediatria.

Legenda: DRC: doença renal crônica; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PTH: paratormônio; TFG: taxa de filtração glomerular.

8. Referências

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S): S117–S314.
- Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents With Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology.* 2018;38(6): 559–569.
- Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder in Children. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):169–179.
- Wesseling-Perry K, Pereira RC, Tseng CH, Elashoff R, Zaritsky JJ, Yadin O. Early Skeletal and Biochemical Alterations in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:146–152.
- Salanova Villanueva L, Sánchez González C, Sánchez Tomero JA, Aguilera A, Ortega Junco E. Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications. *Nefrologia.* 2016 Jul-Aug;36(4):368-75.
- Mazzaferro S, Tartaglione L, Cohen-Solal M, Hoang Tran M, Pasquali M, Rotondi S, Ureña Torres P. Pathophysiology and therapies of CKD-associated secondary hyperparathyroidism. *Clin Kidney J.* 2025 Mar 13;18(Suppl 1):i15-i26.
- Massy ZA, Hénaut L, Larsson TE, Vervloet MG. Calcium-sensing receptor activation in chronic kidney disease: effects beyond parathyroid hormone control. *Semin Nephrol.* 2014 Nov;34(6):648-59.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.
- Talley L, Stablein DM. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies: NAPRTCS 2006 Annual Report. NAPRTCS: Boston, MA, 2006, pp 1–270.
- Brown DD, Dauber A. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Dysregulation in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(3-4):105-114.
- Karava V, Dotis J, Christoforidis A, Kondou A, Printza N. Muscle-bone axis in children with chronic kidney disease: current knowledge and future perspectives. *Pediatr Nephrol.* 2021 Dec;36(12):3813-3827.
- Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3063-71.
- Troib A, Landau D, Kachko L, Rabkin R, Segev Y. Epiphyseal growth plate growth hormone receptor signaling is decreased in chronic kidney disease-related growth retardation. *Kidney Int.* 2013 Nov;84(5):940-9.
- Baumann G. Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic

- renal failure. *Pediatr Nephrol*. 1996 Jun;10(3):328-30.
- Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan;23(1):41-8.
 - Powell DR, Durham SK, Liu F, Baker BK, Lee PD, Watkins SL, Campbell PG, Brewer ED, Hintz RL, Hogg RJ. The insulin-like growth factor axis and growth in children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1654-61.
 - Powell DR. Effects of renal failure on the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *J Pediatr*. 1997 Jul;131(1 Pt 2):S13-6.
 - Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2005 Mar;20(3):279-89.
 - Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int*. 1990;38:193-211.
 - Groothoff JW, Offringa M, Van Eck-Smit BL, Gruppen MP, Van De Kar NJ, Wolff ED, Lilien MR, Davin JC, Heymans HS, Dekker FW. Severe bone disease and low bone mineral density after juvenile renal failure. *Kidney Int*. 2003;63:266-275.
 - Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1-59.
 - Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Haffner D, Klaus G, Schmitt CP. European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(7):1098-1113.
 - Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Fewtrell M, Biassoni L, Milford DV, Ferro CJ, Shroff R. Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? *Pediatr Nephrol*. 2020;35(6):937-957.
 - Mak RH, Iyengar A, Lai WM, McAlister L, Oliveira EA, Xu H, Yap HK, Shroff R. Nutrition in Children With Chronic Kidney Disease: How to Thrive? *J Ren Nutr*. 2023 Nov;33(6S):S49-S55.
 - Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paglialonga F, Oosterveld M, Tuokkola J, Anderson C, Desloovere A, Greenbaum L, Haffner D, Nelms C, Qizalbash L, Vande Walle J, Warady B, Shroff R, Rees L. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):519-531.
 - Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, *et al*. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;6(9):2132-40.
 - Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, *et al*. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Dec 1;92(6):P1507-14.

- Society of Nephrology. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter.* 2013 Jan;3(1):1–150.
- Abreu ALCS, Soeiro EMD, Bedram LG, Andrade MC, Lopes R. Brazilian guidelines for chronic kidney disease-mineral and bone metabolism disorders in children and adolescents. *J Bras Nefrol.* 2021 Dec 3;43(4 Suppl 1):680-692.
- Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, *et al.* Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Sep;15(9):577-89.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Na fisiopatologia da doença mineral e óssea da doença renal crônica (DMO-DRC) em crianças, o aumento precoce do FGF23 tem como principal consequência inicial:

- a) Estímulo direto da secreção de PTH pela paratireoide.
- b) Aumento da síntese renal de 1,25(OH) \square vitamina D.
- c) Promoção de fosfatúria e redução da produção de 1,25(OH) $_2$ vitamina D.
- d) Redução da excreção urinária de fósforo e aumento da calcemia.

2. Em relação às alterações do remodelamento ósseo na DRC pediátrica, assinale a alternativa correta:

- a) A osteodistrofia renal caracteriza-se exclusivamente por redução do turnover ósseo.
- b) A osteíte fibrosa é uma forma de baixo turnover ósseo associada à deficiência de vitamina D.
- c) O hiperparatireoidismo secundário está tipicamente associado à doença óssea de alto turnover.
- d) As doenças de baixo turnover cursam com aumento da atividade osteoclástica e fibrose medular.

3. Sobre o comprometimento do crescimento linear em crianças com DRC, assinale a alternativa correta:

- a) O déficit de crescimento ocorre apenas em estágios avançados da DRC (estágio 5).
- b) A resistência ao GH decorre principalmente da redução dos níveis séricos totais de GH.
- c) O aumento das proteínas SOCS e das IGFbps contribui para a redução da bioatividade do IGF-1.
- d) A deficiência de crescimento está dissociada das alterações do metabolismo cálcio-fósforo.

CAPÍTULO 17

Doença metabólica óssea da prematuridade

Milena Santos Aguiar

1. Introdução

A doença óssea metabólica da prematuridade (DMOP) é um distúrbio multifatorial comumente observado em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (MBP, <1.500 g) e principalmente nos de extremo baixo peso (EBP, <1.000 g) ao nascimento. A DMOP é caracterizada por achados bioquímicos e radiológicos relacionados à desmineralização óssea. Vários fatores de risco pré-natais e pós-natais têm sido associados a essa condição, embora o principal mecanismo patogênico seja representado pela redução da transferência placentária de cálcio e fosfato relacionada ao parto prematuro. O diagnóstico da DMOP requer a avaliação de vários marcadores bioquímicos, achados radiológicos e ultrassonográficos. Apesar dos avanços na nutrição e no cuidado neonatal, a DMOP ainda persiste como importante causa de morbidade no recém-nascido prematuro. No entanto, a melhor abordagem é a prevenção da doença sintomática, com base na triagem de indivíduos expostos aos riscos de desenvolver DMOP.

2. Definição

A DMOP é definida pela hipomineralização do esqueleto de recém-nascidos prematuros decorrente da acreção inadequada de cálcio (Ca) e fosfato (PO₄) pré e pós-natal. A DMOP grave pode estar associada a raquitismo e fraturas. As características distintivas são representadas por hipofosfatemia, hiperfosfatemia e início tardio de achados radiológicos de desmineralização óssea.

3. Epidemiologia

A DMOP é frequentemente observada em recém-nascidos <28 semanas de gestação, ocorrendo em 16-40% dos recém-nascidos de muito baixo peso e extremo baixo peso, com pico em 4-8 semanas de idade pós-natal. Os sinais clínicos da DMO da prematuridade aparecem entre 5 e 11 semanas de vida e são caracterizados por um aumento do trabalho respiratório, devido à instabilidade da parede torácica causada por amolecimento ou fraturas de costelas, alargamento das suturas cranianas, bossa frontal, raquitismo, fraturas e falha de crescimento pós-natal. Houve uma redução importante na incidência da DMOP com a melhora no cuidado com os recém-nascidos prematuros, a melhora nas fórmulas lácteas específicas para esse período e com a fortificação do leite materno.

4. Fisiologia mineral óssea no período pré e pós-natal

O metabolismo mineral e ósseo é regulado de forma diferente intraútero. Os rins, intestinos e esqueleto fetais não são fontes dominantes de suprimento mineral para o feto. Nesse período, a placenta atende à necessidade fetal de minerais transportando ativamente cálcio, fósforo e magnésio da circulação materna. Esses minerais são mantidos na circulação fetal em concentrações mais altas do que na materna, em torno de 11 a 12 mg/dL — esses níveis elevados são necessários para que o esqueleto em desenvolvimento

acumule uma quantidade normal de minerais no termo.

A mineralização óssea começa durante a fase embrionária do desenvolvimento humano, mas a maior parte desse processo ocorre no terceiro trimestre da gestação, quando 80% do conteúdo mineral é armazenado. Para obter 30 g de cálcio até o termo, a placenta deve fornecer 120-150 mg/kg/dia de cálcio durante o terceiro trimestre, ou mais de 300 mg/dia entre as 35^a e 38^a semanas.

O alto gradiente fetal-materno de minerais está associado a baixos níveis de hormônio da paratireoide (PTH), calcitriol e esteroides sexuais, bem como altos níveis de calcitonina e proteína relacionada ao PTH (PTHrP). Em particular, os receptores de detecção de cálcio (CaSR) mantêm o PTH suprimido em resposta aos altos níveis séricos de cálcio fetal. Os baixos níveis de calcitriol fetal são provavelmente devido à supressão da 1 α -hidroxilase renal fetal por causa dos baixos níveis de PTH, fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF23), altos níveis de cálcio e fosfato e aumento da atividade da enzima catabólica 24-hidroxilase. A alta atividade da 24-hidroxilase placentária causa a conversão de 25-hidroxivitamina D em 24,25-di-hidroxivitamina D, que não pode ser convertida em calcitriol. A calcitonina é produzida na tireoide fetal e na placenta, e seus níveis no feto são cerca de duas vezes maiores que os da circulação materna, favorecendo a deposição de minerais. O PTHrP é produzido por condrócitos e células pericondrais e desempenha um papel aditivo, juntamente com o PTH, na regulação do cálcio e do fosfato fetais. Também é produzido em pré-osteoblastos e osteoblastos e estimula a formação óssea.

Após o nascimento ocorrem mudanças rápidas no suprimento de minerais, no ambiente hormonal e no estresse mecânico. O fornecimento placentário de minerais é interrompido, e a respiração determina um aumento do pH sanguíneo, com conseqüente declínio do cálcio sérico e ionizado e aumento do fosfato nas primeiras 12-24 h.

Os intestinos são a principal fonte de minerais para o neonato, enquanto os rins reabsorvem os minerais e a renovação óssea contribui com minerais para a circulação.

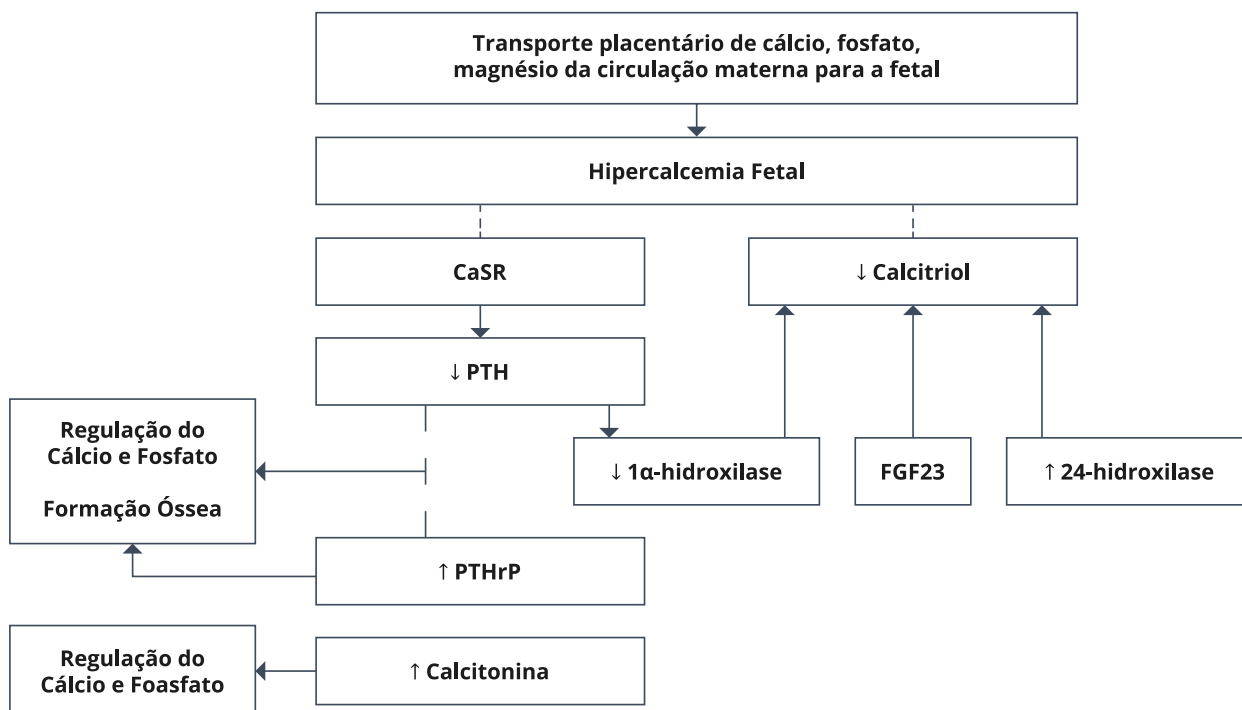


Figura 1. Diagrama dos mecanismos envolvidos na acreção mineral óssea fetal. Fonte: elaborado pela autora.

5. Fatores de risco

As condições patológicas que prejudicam a transferência placentária de macro e micronutrientes, como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e corioamnionite, estão associadas a um risco aumentado de DMOP em bebês prematuros. Os principais fatores de risco encontram-se descritos no quadro 1.

<p>Pré-natais</p>	<p>Insuficiência placentária Pré-eclâmpsia Corioamnionite Sulfato de magnésio pré-natal por mais de 5 dias Polimorfismos do receptor da vitamina D Sexo masculino</p>
<p>Pós-natais</p>	<p>Prematuridade < 28 a 32 semanas Nutrição parenteral prolongada > 4 semanas Restrição de crescimento intrauterino Imobilidade (sedação, doença neuromusculares) Displasia broncopulmonar Enterocolite necrotizante Doença hepática Doença renal Medicamentos (diuréticos de alça, metilxantinas, glicocorticoides)</p>

Quadro 1. Fatores de risco associados à DMOP.

Os polimorfismos dos genes do receptor de vitamina D também são fator de risco para DMOP por levarem a uma diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo e ao aumento da reabsorção óssea. Sexo masculino e polimorfismos do receptor de estrogênio e do colágeno alfa 1 também foram indicados como fatores de risco para essa condição. O uso de sulfato de magnésio pela gestante por mais de 5 dias leva à hipocalcemia fetal, também predispondo à DMOP.

Recém-nascidos alimentados exclusivamente com leite materno apresentaram menores níveis de fosfato do que aqueles que receberam fórmulas especiais ou suplementação mineral. Além disso, os prematuros alimentados com leite humano não fortificado apresentam raquitismo em 40% dos casos, em comparação com os 16% daqueles alimentados com fórmulas especiais. Uma ingestão menos efetiva de cálcio e fosfato ocorre em recém-nascidos com baixa tolerância à nutrição enteral e que necessitam de nutrição parenteral total (NPT) >4 semanas. Os efeitos adversos relacionados à NPT prolongada incluem a possibilidade de contaminação por alumínio e o risco de precipitação mineral na solução devido aos pequenos volumes.

Morbidades neonatais comuns, como sepse, doença pulmonar crônica (displasia broncopulmonar), acidose, enterocolite necrosante, icterícia colestática e tratamentos de longo prazo com diuréticos e glicocorticoides, podem prejudicar a remodelação óssea, reduzindo a proliferação de osteoblastos, estimulando a atividade dos osteoclastos, diminuindo a absorção intestinal e aumentando a excreção renal de cálcio. A doença hepatobiliar e colestase levam a uma diminuição da síntese de 25(OH) vitamina D. Além disso, a falta de estímulos mecânicos devido aos movimentos fetais contra a parede uterina, como na presença de distúrbios musculares e paralisia, pode contribuir para diminuir a formação óssea.

Esses eventos estimulam a remodelação óssea, causando aumento da reabsorção óssea e diminuição da densidade óssea.

6. Fisiopatologia

A etiologia da DMOP é multifatorial pela combinação de fatores de risco pré e pós-natais, sendo a diminuição de aporte placentário de cálcio e fosfato ao recém-nascido prematuro o mais importante (figura 2).

Por meio da nutrição parenteral e nutrição enteral, o recém-nascido prematuro não consegue manter as taxas de aquisição mineral semelhantes à intrauterina. Associado ao crescimento pós-natal acelerado e às comorbidades inerentes ao nascimento prematuro, isso leva a uma diminuição do conteúdo mineral ósseo desses bebês e ao desenvolvimento da DMOP.

A hipocalcemia resulta do menor aporte de cálcio e/ou deficiência de vitamina D, levando a um hiperparatireoidismo secundário, normalizando a calcemia, dando uma falsa impressão de estoques corporais adequados se apenas esse mineral for dosado. O hiperparatireoidismo também leva a aumento da excreção renal de fósforo.

A hipofosfatemia deve-se ao baixo aporte pré e pós-natal e ao hiperparatireoidismo secundário à hipocalcemia. A deficiência de fósforo leva a baixos níveis de FGF23, o que causa aumento na produção de 1,25(OH)₂D, resultando em aumento na absorção de Ca e fósforo do intestino e aumento na reabsorção de fósforo dos rins. Na deficiência primária de Ca e/ou vitamina D, o nível de PTH aumenta, o que ativa 25(OH) vitamina D

para 1,25(OH), o que, por sua vez, aumenta a absorção de Ca e fósforo do intestino. O PTH elevado também aumenta a reabsorção óssea com liberação de Ca e fósforo, bem como aumenta a reabsorção renal de Ca e a excreção renal de fósforo. Esse mecanismo leva a um Ca sérico normal, fósforo sérico baixo e nível elevado de fosfatase alcalina (FA). Todos os acima levam à diminuição da mineralização da placa de crescimento e do osso, resultando em DMOP.

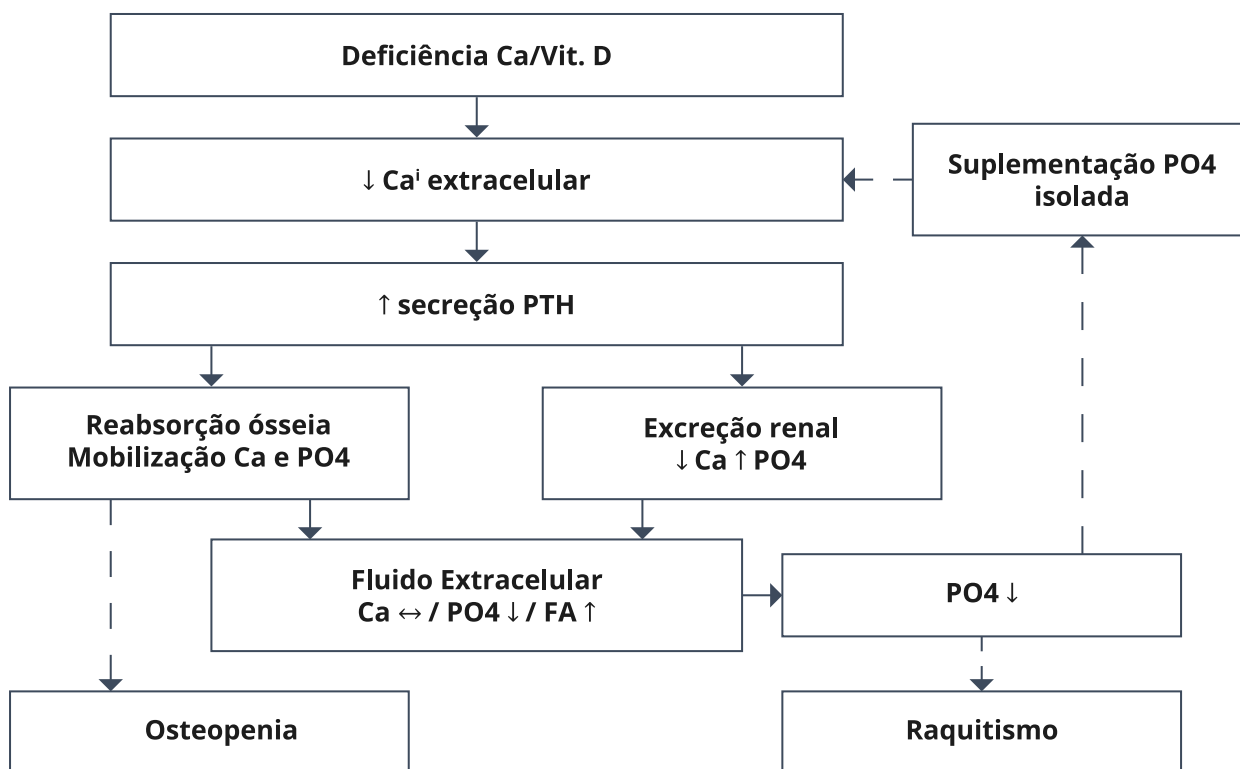


Figura 2. Fisiopatologia da doença óssea metabólica da prematuridade, demonstrando como o hiperparatireoidismo resultante leva à reabsorção óssea, hipofosfatemia e raquitismo, bem como o tratamento apenas com suplementos de fósforo impulsiona ainda mais esse hiperparatireoidismo secundário (setas pontilhadas). Fonte: elaborada pela autora.

Legenda: FA: fosfatase alcalina; Ca: cálcio; PTH: paratormônio; PO4: fósforo.

7. Quadro clínico

Bebês com DMOP demonstram poucos sintomas ou sinais até o estágio avançado da doença. Geralmente, as alterações iniciais são bioquímicas, com níveis séricos elevados de FA observados em regimes regulares de triagem neonatal. As características radiológicas são observadas posteriormente e incluem osteopenia e, eventualmente, fraturas patológicas se não forem tratadas. As características clássicas do raquitismo são raramente encontradas com reconhecimento precoce e tratamento adequado. Quando ocorrerem fraturas, elas podem se manifestar com dor ao manuseio e inchaço, sensibilidade e deformidade no local da fratura. No entanto, muitas vezes, podem ser observadas incidentalmente em radiografias realizadas com outras finalidades. Assim, a verdadeira incidência de fraturas é atualmente desconhecida, mas estimada em 17% a 34%. Normalmente, as fraturas ocorrem nos ossos longos ou nas costelas. Fraturas de costelas radiologicamente aparentes estavam presentes em apenas 7% dos recém-nascidos com peso extremamente baixo (menos de 1.000 g) recebendo cuidados neonatais contemporâneos. A DMOP grave também pode levar a dificuldades respiratórias devido à complacência excessiva da parede torácica.

8. Diagnóstico

Não existem critérios universais de triagem ou diagnóstico para DMOP; no entanto, muitos marcadores bioquímicos e radiográficos podem auxiliar na detecção e no diagnóstico de DMO. O quadro 2 mostra os valores de referência de cálcio e fósforo segundo a faixa etária.

8.1. Marcadores bioquímicos

- a) **Cálcio:** os níveis séricos de cálcio normalmente atingem o nadir em neonatos prematuros e a termo de 24 a 30 horas após o nascimento e, em seguida, começam a subir devido ao aumento dos níveis de PTH. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio e diminui a reabsorção de fosfato. Ele aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato por meio da síntese de calcitriol, e aumenta a reabsorção óssea para liberar cálcio no soro. Os níveis séricos de cálcio podem ser enganosos no diagnóstico de DMO, pois os bebês podem manter níveis séricos normais de cálcio pela diminuição da mineralização de cálcio no osso. Além disso, níveis de cálcio inferiores a 8,5 mg/dL sugerem ingestão inadequada de cálcio.
- b) **Fósforo:** se a ingestão nutricional de cálcio for cronicamente insuficiente, a representação bioquímica da DMO pode incluir hipofosfatemia devido aos efeitos do PTH nos rins. Em recém-nascidos amamentados exclusivamente, o nível sérico de fosfato abaixo de 3,6 mg/dL confere um risco maior de DMO.
- c) **Fosfatase alcalina:** enzima presente em muitos tecidos corporais, incluindo o esquelético, o fígado e o intestino; a maior parte provém do tecido esquelético e representa o metabolismo ósseo. Os níveis séricos em recém-nascidos continuam a aumentar até 4 a 6 semanas de idade, quando atingem o pico. Os níveis de fosfatase alcalina diminuem em torno de 8 a 10 semanas de idade. Nível sérico superior a 900 UI/L em bebês com menos de 33 semanas de idade gestacional, juntamente com fosfato sérico inferior a 5,6 mg/dL, demonstrou sensibilidade de 70% e especificidade de 100% para DMOP.
- d) **Vitamina D:** os níveis de vitamina D são medidos como 25-hidroxi-vitamina D, sua forma inativa. Valores inferiores a 20 ng/mL indicam deficiência; valores inferiores a 30 ng/mL também são úteis na identificação de neonatos com risco de desenvolver DMO.
- e) **PTH:** como o PTH é liberado em resposta à hipocalcemia e é um marcador de reabsorção óssea, níveis elevados sugerem o desenvolvimento de DMO. Níveis superiores a 100 pg/mL (100 ng/L) podem ser úteis para identificar neonatos com risco de desenvolver DMO.
- f) **Taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRTP):** calculada para avaliar a perda renal de fósforo. Valores normais de 80-95% nos recém-nascidos a termo e 78-91% nos recém-nascidos prematuros. TRTP < 80% traduz perda renal de fosfato. Se o fosfato sérico for inferior a 5,5 mg/dL (1,78 mmol/L) e a TRP for superior a 95%, isso pode sugerir ingestão insuficiente de fósforo. É calculado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{TRTP} = (1 - [\text{fósforo urinário} \times \text{creatinina sérica} / \text{fósforo sérico} \times \text{creatinina urinária}]) \times 100$$

Valores convertidos para a mesma unidade (p. ex.: mg/dL)

Faixa etária	Cálcio total (mg/dL)	Cálcio iônico (mmol/L)	Fósforo (mg/dL)
RN a 1 mês	7,5 - 10,4	1,0 - 1,18	5,6 - 8,6
1 a 11 meses	8,8 - 11,3	1,22 - 1,40	4,8 - 7,4

Quadro 2. Valores de referência de acordo com a faixa etária.

8.2. Marcadores radiológicos

8.2.1. Radiografia simples

É necessária uma redução de 20% a 40% na mineralização óssea antes que ela se torne detectável na radiografia. Portanto, as radiografias não são confiáveis na DMO inicial, quando a desmineralização óssea geralmente não é significativa. Fraturas patológicas devido à DMO também não ocorrem com frequência na DMO inicial. Foram registrados critérios de classificação que descrevem as anormalidades radiográficas (Koo *et al.*, 1979):

- **Normal:** nenhuma anormalidade observada, com densidade óssea normal.
- **Grau 1:** perda da linha branca densa na metáfise e afinamento do córtex.
- **Grau 2:** alterações observadas no grau 1, associadas ao desgaste, alargamento e concavidade em escavação da metáfise (alterações raquíticas).
- **Grau 3:** alterações observadas no grau 2, associadas a fraturas.

8.2.2. Absorciometria de raios X de dupla energia (densitometria óssea)

Exame padrão-ouro para avaliar a densidade mineral óssea em neonatos, incluindo prematuros. O exame mede a densidade mineral óssea em gramas de hidroxiapatita por centímetro quadrado e é direcionado à coluna lombar, antebraço ou calcâneo do neonato. Aspectos técnicos da realização desse exame limitam sua utilidade em neonatos. Exame padrão-ouro para avaliar a densidade mineral óssea em neonatos, incluindo prematuros. O exame mede a densidade mineral óssea em gramas de hidroxiapatita por centímetro quadrado e é direcionado à coluna lombar, antebraço ou calcâneo do neonato. Aspectos técnicos da realização desse exame limitam sua utilidade em neonatos.

8.2.3. Ultrassonografia quantitativa

Utiliza a ultrassonografia para medir a velocidade do som ao longo da tíbia e quantificar indiretamente a densidade mineral óssea em bebês. Em comparação com bebês a termo, bebês prematuros nascidos entre 24 e 28 semanas de idade gestacional apresentaram parâmetros ultrassonográficos quantitativos mais baixos na idade corrigida a termo, indicando uma redução na mineralização óssea relacionada à prematuridade. Esse exame

não é utilizado na prática clínica, pois não há valores de referência padronizados para as diferentes faixas etárias.

9. Monitoramento

Recomenda-se que a avaliação bioquímica de rotina da DMO comece às 4 semanas de idade e, no mínimo, inclua a dosagem dos níveis séricos de fosfatase alcalina e fósforo. Cálcio e vitamina D séricos também podem ser medidos nesse momento. O monitoramento dos marcadores bioquímicos deve continuar pelo menos a cada 2 semanas a partir de então. O monitoramento pode ser interrompido se o paciente apresentar baixo risco de desenvolver DMO, estiver recebendo alimentação enteral completa com nível estável de fosfatase alcalina inferior a 500 a 600 UI/L e nível estável de fósforo superior a 4 mg/dL. O monitoramento deve continuar a cada 2 semanas se esses critérios não forem atendidos, tendo sido conduzido adequadamente. Se os níveis de fosfatase alcalina forem superiores a 800 UI/L, ou se houver preocupação clínica com fraturas, o monitoramento radiográfico das alterações raquíticas deve ser iniciado.

10. Tratamento

A principal estratégia de tratamento para DMOP é otimizar a ingestão de cálcio, fósforo e vitamina D do neonato, o mais próximo das quantidades fornecidas pela placenta. Outras considerações incluem a descontinuação de medicamentos que promovem a desmineralização óssea, incluindo diuréticos de alça e glicocorticoides. Em um bebê prematuro saudável, a absorção enteral de cálcio é de cerca de 50% a 60% da ingestão e a absorção de fósforo é de cerca de 80% a 90% da ingestão. O leite humano não fortificado contém 25 mg/dL de cálcio e, portanto, é insuficiente para as necessidades minerais do bebê prematuro. Fórmulas para prematuros e fortificantes para leite humano desenvolvidos para bebês prematuros têm concentrações maiores de cálcio para atender a essa necessidade. Os fortificantes para leite humano fornecem respectivamente: FM85[®] — 21 mg de cálcio, 12 mg de fósforo e 1 mg de magnésio para cada grama (dose: 1g diluído para cada 25 ml de leite humano); Enfamil[®] — 29 mg de cálcio, 15,8 mg de fósforo e 2 mg de magnésio para cada 5 ml (dose: 5 ml diluídos em 25 ml de leite humano). A composição nutricional das principais fórmulas para prematuros no mercado brasileiro encontra-se descrita no quadro 3.

Nutriente	Pré-NAN	Pré-NAN transition	Aptamil Proexpert Pré	Aptamil Proexpert Pré-Transition
Cálcio (mg)	120	118	100	90
Fósforo (mg)	76	68	56	47
Razão Ca/P	1,6	1,7	1,7	1
Magnésio (mg)	7,8	8,1	8,0	7,0
Vit. D (UI)	144	124	3	68

Quadro 3. Composição das principais fórmulas lácteas para prematuros (para cada 100 ml de fórmula reconstituída).

As necessidades enterais recomendadas pelo relatório da Academia Americana de Pediatria de 2013 para bebês muito baixo peso são de 150 a 220 mg/kg por dia de cálcio, 75 a 140 mg/kg por dia de fósforo e 200 a 400 UI/dia de vitamina D. Se o recém-nascido necessitar de nutrição parenteral, as necessidades parenterais recomendadas são de 75 a 100 mg/kg por dia de cálcio e 50 a 80 mg/kg por dia de fósforo. Na nutrição parenteral, a proporção ideal de cálcio e fósforo é de 1,7:1 (mg/mg); lembrar que a solubilidade do cálcio e fósforo nas bolsas de nutrição parenteral são influenciadas pela temperatura, concentração de aminoácidos, glicose, lipídeos e pH da solução. Os bebês podem desenvolver hipercalcemia ou hipofosfatemia quando a proporção cálcio-fósforo é muito alta. A ingestão mineral recomendada para prevenção da DMOP está resumida no quadro 4.

Nutrição parenteral			
Nutriente	NPP (fase inicial)	NPT (140-150 ml/kg/dia)	
Cálcio (mg/kg/dia)	40 – 120	75 – 90	
Fósforo (mg/kg/dia)	31 – 71	60 – 70	
Vitamina D (UI/dia)	160 – 280	160 – 280	
Nutrição enteral			
Nutriente	AAP*	ESPGHAN**	SBP***
Cálcio (mg/kg/dia)	140 – 160	70 – 140	100 – 160
Fósforo (mg/kg/dia)	95 – 108	50 – 86	95 – 108
Vitamina D (UI/dia)	200 – 400	400	200-400

Quadro 4. Recomendações para o aporte de cálcio, fósforo elementar e vitamina D em RNs muito baixo peso.

Legenda: *Academia Americana de Pediatria. **Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica. ***Sociedade Brasileira de Pediatria.

Se um bebê estiver atendendo a essas necessidades diárias, mas continuar apresentando evidências de DMO, pode-se administrar suplementação mineral adicional na forma de cálcio e fósforo elementar. A figura 3 sintetiza os principais mecanismos de DMOP e o quadro 5 apresenta o tratamento da DMOP de acordo com o tipo de deficiência.

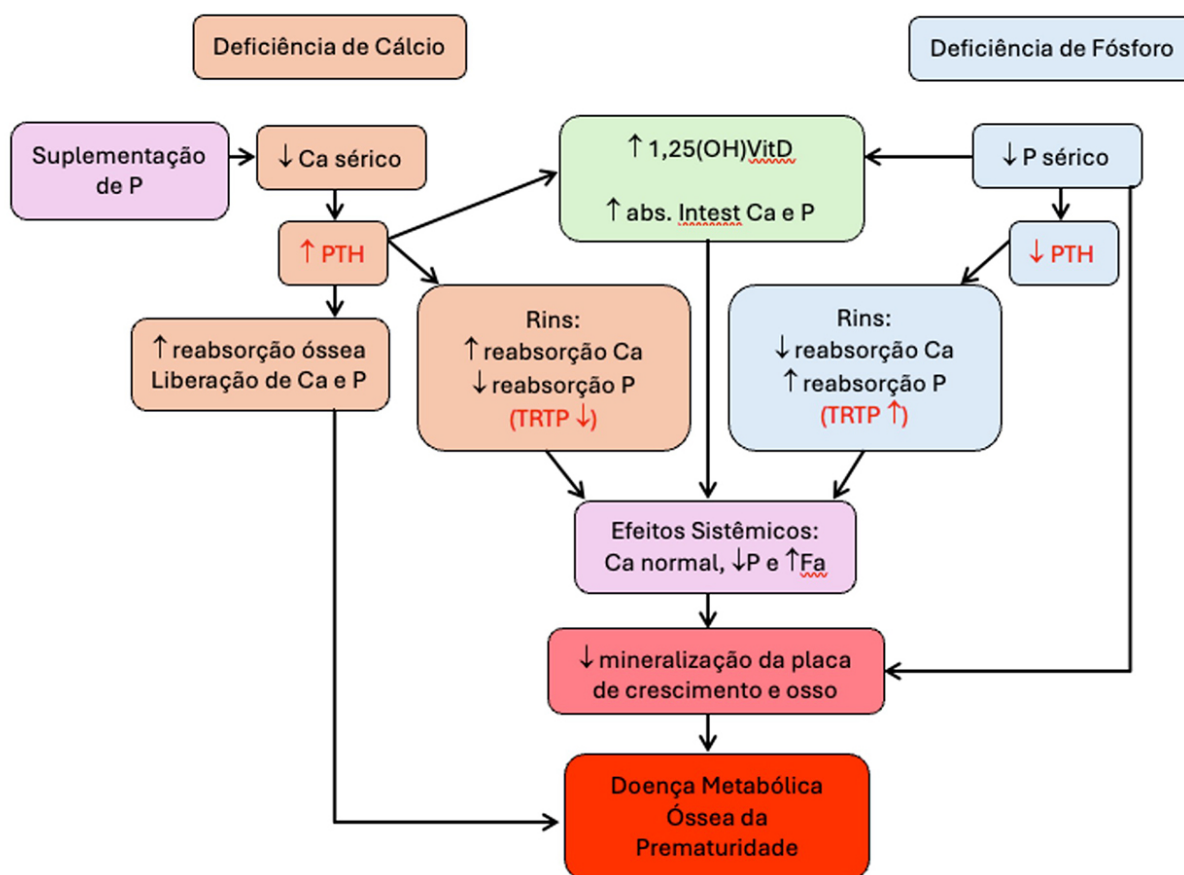


Figura 3. Esquema dos principais mecanismos de DMOP. Fonte: elaborado pela autora.

DMOP por deficiência de cálcio/vitamina D	DMOP por deficiência de fósforo	DMOP mista
<p>Laboratório: ↓ P + Ca normal ou ↓ + ↑ FA 25(OH) vit. D normal ou ↓ PTH ↑ TRTP ↓</p>	<p>Laboratório: ↓ P + Ca normal + ↑ FA 25(OH) vit. D normal PTH ↓ TRTP ↑</p>	<p>Semelhante à DMOP por deficiência de Ca e P, porém as alterações persistem após o tratamento isolado com Ca ou P.</p>
<p>Tratamento inicial: — Repor 10-80 mg de Ca elementar, VO, a cada 6-12 horas, ajuste de doses de acordo com exames laboratoriais. — Não se recomenda repor fósforo, para não agravar o hiperparatireoidismo secundário. — Otimizar vitamina D (200-1000 UI/dia), manter níveis sanguíneos entre 20-80 ng/mL.</p>	<p>Tratamento inicial: — Repor 10-50 mg de fósforo elementar, VO, a cada 6-12 horas, ajustando a dose de acordo com exames laboratoriais.</p>	<p>Tratamento inicial: Repor cálcio + fósforo nas seguintes situações: — DMOP hipocalcêmica com persistência de P↓ e FA↑, apesar do tratamento com cálcio e da melhora do PTH e do TRTP. — DMOP hipofosfatêmica com persistência de P↓ e FA↑, apesar do tratamento com fósforo, devido ao surgimento de hiperparatireoidismo secundário.</p>

Continua na próxima página.

DMOP por deficiência de cálcio/vitamina D	DMOP por deficiência de fósforo	DMOP mista
— Se PTH persistir aumentado, considerar calcitriol.		

Quadro 5. Abordagem terapêutica da DMOP de acordo com o tipo.

10.1. Suplementação de cálcio

A suplementação de cálcio por via oral pode ser feita com gluconato de cálcio a 10% (1 ml = 9,3 mg de cálcio elementar) na dose de 30-80 mg/kg/dia de cálcio elementar a cada 6-12 horas. Também pode-se usar o carbonato de cálcio, em que cada grama possui 400 mg de cálcio elementar. Este possui apresentação em comprimidos, sendo necessária diluição antes da administração.

10.2. Suplementação de fósforo

A suplementação de fósforo pode ser realizada por meio de soluções orais (descritas no quadro 6) na dose de 20 a 50 mg/kg/dia de fósforo elementar, via oral, a cada 6-12 horas.

Solução de Joulie (5 ml = 150 mg P)	Solução de fósforo (5 ml = 150 mg P)	Solução de fósforo (5 ml = 177 mg P)	Solução de fósforo (5 ml = 75 mg P)
Fosfato sódico dibásico (136 g) + ácido fosfórico (58,8 g) + veículo edulcorante (qsp:1.000 ml)	Fosfato sódico dibásico (280 g) + ácido cítrico (6 g) + veículo edulcorante (qsp:1.000 ml)	Fosfato sódico monobásico (136 g) + ácido fosfórico (58,8 g) + veículo edulcorante (qsp:1.000 ml)	Fosfato sódico monobásico (11,55 g) + fosfato de sódio dibásico anidro (55,6 g) + veículo edulcorante (qsp:1.000 ml)

Quadro 6. Fórmulas para suplementação de fósforo via oral.

10.3. Suplementação de cálcio + fósforo

A suplementação de cálcio e de fósforo pode ser realizada por meio da solução de fosfato tricálcico a 12,9%. Essa solução é utilizada no tratamento das DMOP mistas. Cada 1 ml fornece 50 mg de cálcio elementar e 25 mg de fósforo elementar. A dose inicial é de 20 mg/kg/dia de cálcio e 10 mg/kg/dia de fósforo, com ajuste de doses de acordo com exames laboratoriais.

Na indisponibilidade da solução de fosfato tricálcico, pode-se administrar cálcio e fósforo separadamente, devendo manter o intervalo de 2 horas entre as medicações para evitar precipitação e diminuição da absorção intestinal.

10.4. Suplementação de vitamina D

A suplementação de vitamina D inicia-se a partir da 1ª a 2ª semana de vida de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e da Academia Americana de Pediatria (AAP). Em prematuros < 1.500 g, a dose inicial é de 200-400 UI/dia, podendo chegar a 1.000 UI/dia.

10.5. Suplementação de calcitriol

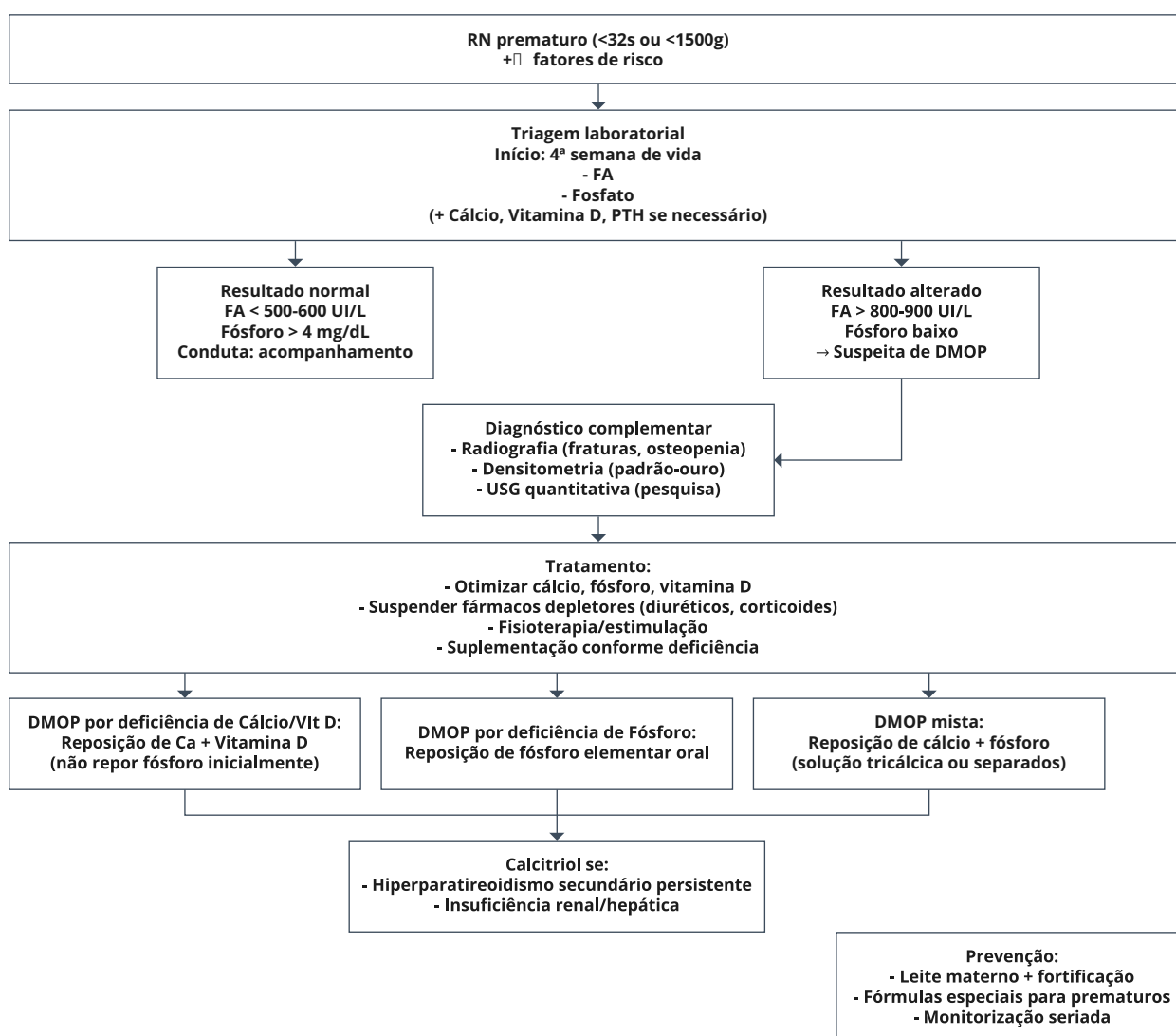
O calcitriol pode ser um adjuvante à terapia para DMOP em lactentes selecionados, como aqueles com hiperparatireoidismo secundário, intolerância ao Ca enteral e insuficiência renal ou hepática. Dose inicial de 0,05 µg/kg/dia até 0,2 µg/kg/dia, dividida em 1 ou 2 doses.

10.6. Fisioterapia

A fisioterapia consiste no posicionamento terapêutico do bebê, estimulação tátil e exercícios de extensão e flexão passiva das grandes articulações. Promover a movimentação do bebê melhora a força/massa muscular, promove o ganho de peso e comprimento, além de melhorar o conteúdo mineral ósseo, processo que ocorreria naturalmente na vida intrauterina. Recomenda-se programas de fisioterapia em sessões com duração de 15 minutos, uma vez ao dia, 5 dias na semana.

A massagem também pode ser usada como um complemento à fisioterapia e pode afetar positivamente os marcadores de formação óssea. É possível ensinar ambas as terapias aos pais, tanto à beira leito como em casa, estimulando, assim, o vínculo com o bebê.

11. Fluxograma



Fonte: elaborado pela autora

12. Referências

- Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev.* 2014 Oct;94(4):1143-218.
- Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, D'Amato G. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr.* 2019 Apr 12;7:143.
- Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Sep;104(5):F560-F566.
- Czech-Kowalska J. Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;25(1):101071.
- Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Nov 25;12(4):332-339.
- Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients.* 2020 Dec 10;12(12):3786.
- Boddu SK, Lankala R. Are we undertreating calcium deficiency in metabolic bone disease of prematurity? A case report and review. *Front Pediatr.* 2022;10:991488.
- Lee B, De Beritto T. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neoreviews.* 2022 May; 23(5): e311-e318.
- Feferbaum R, Faria IM, Bossolan G, Liberalesso V, Sadeck L, Silveira L. Recomendações para nutrição parenteral em recém-nascidos pré-termo: consenso dos Departamentos Científicos de Suporte Nutricional e Neonatologia (Guia Prático de Atualização) / Departamento Científico de Suporte Nutricional, Departamento Científico de Neonatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: SBP; 2023.
- Grover M, Ashraf AP, Bowden SA, Calabria A, Diaz-Thomas A, Krishnan S, *et al.* Invited Mini Review Metabolic Bone Disease of Prematurity: Overview and Practice Recommendations. *Horm Res Paediatr.* 2025;98(1):40-50.
- Alves, C. Doença metabólica óssea da prematuridade. In: Alves, C. *Endocrinologia Pediátrica / Cresio de Aragão Dantas Alves*, 2ª ed., São. Paulo: Barueri; 2025. P674-683

TESTE DE CONHECIMENTO

1. A doença metabólica óssea da prematuridade (DMOP) é caracterizada principalmente por:

- a) Hiperfosfatemia, hipocalcemia e achados radiológicos precoces de fraturas.
- b) Hipofosfatemia, hiperfosfatasemia e início tardio de achados radiológicos de desmineralização óssea.
- c) Hiperfosfatemia, aumento de vitamina D e calcificação precoce.
- d) Hipocalcemia persistente, aumento de densidade óssea e deformidades congênicas.

2. Na DMOP, a hipocalcemia inicial leva à(ao):

- a) Aumento da secreção de FGF23, reduzindo a produção de 1,25(OH) vitamina D.
- b) Hipoativação da 1 α -hidroxilase renal, diminuindo a absorção de cálcio intestinal.
- c) Hiperparatireoidismo secundário, com aumento da reabsorção óssea e excreção renal de fósforo.
- d) Aumento de calcitonina, reduzindo a reabsorção óssea e levando à hipercalcemia.

3. Sobre a abordagem terapêutica da DMOP, é correto afirmar que:

- a) O leite humano não fortificado supre adequadamente cálcio e fósforo em prematuros.
- b) A reposição de fósforo deve ser feita inicialmente em todos os casos para evitar raquitismo.
- c) A principal estratégia é otimizar a ingestão de cálcio, fósforo e vitamina D, preferencialmente por via enteral.
- d) O calcitriol é primeira linha de tratamento em todos os casos de DMOP.

UNIDADE 4

FRAGILIDADE ÓSSEA EM PEDIATRIA

CAPÍTULO 18

Osteoporose primária

Vanessa Radonsky

1. Introdução

Ao longo das últimas décadas, a osteoporose pediátrica tem sido cada vez mais reconhecida. Distúrbios ósseos genéticos e adquiridos podem comprometer a resistência do esqueleto e levar à baixa massa óssea, fraturas, deformidades e piora da qualidade de vida.

Até os 18 anos, cerca de 95% da massa óssea e muscular já foi adquirida, o que torna a infância e a adolescência uma fase determinante para a construção da massa óssea. O acúmulo de massa óssea durante a infância e a adolescência é um processo fisiológico de importância crítica para a saúde esquelética ao longo da vida, pois influencia diretamente o pico de massa óssea (PMO), que é caracterizado pelo valor máximo de conteúdo mineral ósseo alcançado ao término do crescimento somático, dependente principalmente da genética e modulável por estímulos mecânicos, nutrição (cálcio, vitamina D, proteína), estado hormonal (eixo GH-IGF-1, gonadais, tireoide), sono e estilo de vida. Cerca de 25% do PMO é adquirido nos dois anos ao redor do estirão puberal. Esse período também coincide com o maior risco de fraturas na faixa etária pediátrica, pois está relacionado ao descompasso fisiológico entre o crescimento linear rápido do osso cortical e a mineralização óssea, gerando um período transitório de fragilidade esquelética.

Fraturas são comuns na infância: estima-se que cerca de metade das crianças terá ao menos um episódio antes da vida adulta e que mais de 20% das que fraturam já apresentam histórico prévio. Diante disso, impõe-se o desafio ao clínico de diferenciar crianças saudáveis que sofreram trauma não acidental ou acidentes durante atividades esportivas e lúdicas daquelas com fragilidade óssea subjacente. O objetivo central da investigação é primeiro diferenciar a fragilidade óssea de raquitismo e de lesão não acidental (abuso infantil); uma vez afastadas essas possibilidades, é feito o reconhecimento precoce da osteoporose e sua etiologia, a fim de iniciar o tratamento e evitar consequências a longo prazo.

2. Osteoporose em pediatria

O diagnóstico de osteoporose em crianças é complexo e não se baseia apenas na densidade mineral óssea (DMO). De acordo com a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), a osteoporose pediátrica é atualmente definida pela combinação da presença de baixa massa óssea e um histórico de fraturas clinicamente significativas, conforme o quadro 1.

Ocorrência de **uma ou mais fraturas vertebrais por fragilidade** (sem doença local ou trauma de alta energia), independente do valor da densidade mineral óssea (DMO);

OU

DMO (Z-score \leq -2.0) + histórico clínico de fraturas por fragilidade (na ausência de trauma de alta energia):
duas ou mais fraturas de ossos longos antes dos 10 anos ou três ou mais fraturas de ossos longos antes dos 19 anos

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de osteoporose em pediatria.

Distinguir osteoporose primária de secundária é essencial para guiar a investigação diagnóstica, o aconselhamento genético e o tratamento. A diferença central está na etiologia: a primária decorre de defeitos intrínsecos do esqueleto; a secundária resulta de doenças sistêmicas, condições crônicas ou uso de fármacos. Neste capítulo abordaremos a osteoporose primária.

3. Osteoporose primária

A osteoporose primária refere-se a condições de fragilidade óssea hereditária causadas por defeitos esqueléticos intrínsecos que resultam na composição anormal do tecido ósseo. Esse tipo de osteoporose é tipicamente de origem monogênica. Essas condições levam a doenças ósseas graves e ao baixo acúmulo de massa óssea. As principais causas estão listadas no quadro 2.

Condição	Causa Genética	Características Clínicas Chave
Osteogenesis imperfecta (OI)	(85-90%) HAD mutação dos genes <i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i> (10-15%) HAR ou ligada ao X mutação <i>CRTAP</i> , <i>LEPRE1</i> , <i>PP1B</i> , <i>FKBP10</i> , <i>SERPINH1</i> , <i>SP7/OSX</i> , <i>SERPINF1</i> , <i>BMP1</i> , <i>PLOD2</i> e <i>WNT1</i>	Os fenótipos variam amplamente, desde formas leves até formas progressivamente deformantes.
Osteoporose Juvenil Idiopática (OJI)	Desconhecida; diagnóstico de exclusão, Heterozigose em <i>LRP5</i> identificada em alguns casos.	Dor nas costas e/ou membros inferiores, dificuldade em caminhar, fraturas por compressão vertebral. Ausência de história familiar positiva ou comprometimento do crescimento. Geralmente melhora na puberdade.
Osteoporose-Pseudoglioma (OPPG)	Mutações de perda de função em <i>LRP5</i> (AR).	Osteoporose de início juvenil grave e cegueira com início na infância (pseudoglioma).

Continua na próxima página.

Condição	Causa Genética	Características Clínicas Chave
Osteoporose associada a <i>WNT1</i>	Mutações em <i>WNT1</i> (AR ou AD).	Variantes heterozigotas (AD) podem causar osteoporose de início precoce, geralmente com crescimento normal e ausência de deformidades graves.
Osteoporose Ligada ao X	Mutações em <i>PLS3</i> (XLD - ligada ao X dominante).	Causa osteoporose grave de início precoce, dominada por múltiplas fraturas de compressão espinhal.
Síndrome de Bruck (BS)	Mutações em <i>PLOD2</i> (BS2) ou <i>FKBP10</i> (BS1/O1 X1) (AR).	Fragilidade óssea (osteoporose) associada a contraturas articulares congênicas.
Outras Síndromes Raras	<i>SGMS2</i> (Lesões calvariais em forma de rosca), <i>TNFRSF11A</i> (Osteólise expansiva familiar/ Doença de Paget Juvenil) Síndrome de Hajdu-Cheney (<i>NOTCH2</i>)	Incluem vários defeitos genéticos que afetam a formação de colágeno, mineralização, diferenciação de osteoblastos ou função de osteócitos.

Quadro 2. Principais causas de osteoporose primária na infância e adolescência.

3.1. Osteogenesis imperfecta

A *osteogenesis imperfecta* (OI) é a forma mais comum de osteoporose primária e a doença óssea hereditária mais prevalente associada à baixa massa óssea e fraturas. A base fisiopatológica da OI é um defeito primário na síntese ou no processamento do colágeno tipo I, proteína estrutural essencial da matriz óssea e de outros tecidos conjuntivos. Esse defeito desorganiza o sistema dinâmico de remodelação, levando à baixa massa óssea e a uma microarquitetura anômala, com consequente redução da resistência e da qualidade do osso. As principais manifestações clínicas incluem fraturas recorrentes, deformidades esqueléticas, baixa estatura, escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, perda auditiva e frouxidão ligamentar, com variabilidade fenotípica conforme o tipo de OI.

Podemos classificar a OI com base em critérios clínicos e/ou nas alterações genéticas.

- **Classificação baseada em critérios clínicos:** representada pela classificação de Sillence, organiza os pacientes em tipos (I a IV, posteriormente expandido com o tipo V) de acordo com características fenotípicas (quadro 3). Essa abordagem é útil para estimar prognóstico e orientar o manejo, mas apresenta limitações, pois há sobreposição de manifestações clínicas entre os tipos e significativa variabilidade intra e interfamiliar, mesmo entre indivíduos com o mesmo subtipo clínico.

Tipo	Fenótipo
I	Esclera azul, estatura normal, pouca ou nenhuma deformidade
II	Letal no período neonatal, esclera azulada, mínima mineralização, deformidades importantes
III	Deformidades ósseas progressivas moderadas a grave; fraturas ao nascimento, <i>dentinogenesis imperfecta</i> ; estatura muito comprometida, esclera normal ou levemente azulada
IV	Deformidades leve a moderada, esclera normal ou azulada, comprometimento variável da estatura, <i>dentinogenesis imperfecta</i>
V	Presença de membranas interósseas e/ou calo hipertrófico

Quadro 3. Classificação clínica da *osteogenesis imperfecta*.

- Classificação baseada em alterações genéticas:** utiliza a identificação de variantes patogênicas em genes específicos, principalmente as formas autossômicas dominantes por mutação dos genes *COL1A1* e *COL1A2* (responsáveis por cerca de 85-90% dos casos), mas também as formas recessivas ou ligadas ao X (10-15%) devido a mutações em genes heterogêneos que podem ser agrupados por sua função: 1) mineralização óssea (*IFITM5*, *SERPINF1*); 2) modificação do colágeno (*CRTAP*, *LERPE1*, *PP1B*); 3) dobramento e reticulação do colágeno (*SERPINF1*, *FKBP10*, *BMP1*, *KDEL2*); 4) alteração na diferenciação e função osteoblasto (*SP7*, *TMEM 38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *MBTPS2*, *PLS3*). Essa abordagem permite uma estratificação mais precisa, identificar formas recessivas e variantes raras e pode explicar fenótipos atípicos ou mais graves, além de facilitar o aconselhamento genético e a identificação de novos subtipos.

3.2. Osteoporose juvenil idiopática

A osteoporose juvenil idiopática (OJI) é uma condição rara e autolimitada, classicamente definida como uma condição de fisiopatologia desconhecida, representando um diagnóstico de exclusão que afeta crianças previamente saudáveis, geralmente entre os 8 e 14 anos, antes do início da puberdade. Esse diagnóstico é reservado apenas para os casos em que causas monogênicas conhecidas e causas secundárias de osteoporose foram apropriadamente excluídas. A OJI é considerada multifatorial, e, com o avanço da genética molecular, têm sido identificadas variantes patogênicas em genes como o *LRP5* em alguns pacientes com osteoporose idiopática de início precoce.

O quadro clínico da OJI manifesta-se tipicamente com dor nas costas e/ou membros inferiores, frequentemente associada à claudicação ou dificuldade em andar. Os pacientes apresentam fraturas de compressão vertebral e fraturas de ossos longos. Em contraste com as causas genéticas conhecidas de osteoporose, a OJI distingue-se por não apresentar histórico familiar positivo, manifestações extraesqueléticas nem comprometimento do crescimento. Geralmente ocorre melhora espontânea.

3.3. Osteoporose pseudoglioma

A osteoporose pseudoglioma (OPPG) é uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela associação de osteoporose grave de início precoce com alterações oculares congênitas ou de início infantil. É causada por mutações no gene *LRP5*, que atua na via de sinalização Wnt, fundamental para a formação óssea. Clinicamente, manifesta-se nos primeiros anos de vida com baixa densidade mineral óssea, múltiplas fraturas, deformidades esqueléticas progressivas e grave comprometimento visual, podendo levar à cegueira. O crescimento pode ser prejudicado, e deformidades vertebrais e dos ossos longos são comuns. O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, radiológicos, densitometria óssea e testes genéticos.

4. Investigação etiológica

A investigação etiológica da osteoporose primária exige uma abordagem sistemática para excluir distúrbios de hipomineralização óssea, causas secundárias de osteoporose, possibilidade de lesão não acidental (maus-tratos) e identificar prováveis etiologias genéticas.

4.1. História clínica e exame físico

Deve-se realizar uma anamnese detalhada, incluindo história familiar de fraturas, doenças genéticas, uso de medicamentos, comorbidades e padrão de fraturas (especialmente fraturas de baixo impacto ou vertebrais), como número, localização e mecanismo. O exame físico deve incluir antropometria, avaliação dos dentes, escleras, frouxidão articular, escoliose e deformidades ósseas.

4.2. Avaliação bioquímica

A avaliação laboratorial é essencial para o diagnóstico diferencial dos distúrbios de hipomineralização, como hipofosfatasia, raquitismo hipofosfatêmico e raquitismo dependente de vitamina D. O painel básico deve incluir, no soro, dosagens de cálcio total e iônico, fósforo, fosfatase alcalina, 25-hidroxivitamina D, creatinina, paratormônio e marcadores de turnover ósseo, como CTX; e, na urina de 24 horas, dosagens de cálcio, creatinina e fósforo. Ao interpretar os resultados é fundamental considerar que os valores de referência dependem de idade, sexo, estágio puberal e, em certos contextos, etnia.

4.3. Avaliação genética

O sequenciamento de DNA genômico é a base da investigação genética. Painéis de genes relacionados são frequentemente utilizados para analisar genes conhecidos associados à OI e à osteoporose monogênica, enquanto o sequenciamento de exoma completo ou de genoma completo permite filtrar variantes em genes de importância clínica conhecida e possibilita a reanálise dos dados à medida que novos genes são identificados.

4.4. Exames de imagem

4.4.1. Radiografia convencional

Utilizada para detectar características radiográficas, como osteopenia generalizada, múltiplas fraturas em diferentes estágios de consolidação e presença de deformidade óssea.

4.4.2. Radiografia de coluna lateral

É mandatária em todas as crianças com suspeita de osteoporose para identificar a presença de fraturas vertebrais. Utiliza-se o método semiquantitativo de Genant para avaliação das vértebras, no qual uma perda de altura acima de 20% indica fratura vertebral.

4.4.3. DXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*)

A DXA é reconhecida como o método padrão-ouro para a avaliação da densidade mineral óssea, sendo utilizada tanto para diagnóstico de baixa massa óssea [DMO baixa para a idade ($Z\text{-score} \leq -2,0$)] quanto para acompanhamento terapêutico. Os sítios esqueléticos preferenciais para medidas de DXA em crianças são a coluna lombar (L1–L4) e o corpo total, excluindo a cabeça (*Total Body Less Head* — TBLH). Em 2019, o ISCD endossou o uso de medições da DMO em sítios como o antebraço distal, fêmur proximal e fêmur lateral distal em crianças que necessitam de informações adicionais ou quando a medição da coluna ou do corpo total não é possível por deformidades, espasticidade ou uso de hastes intraósseas. O VFA (*Vertebral Fracture Assessment*), disponível nos novos *scanners* de DXA, pode detectar fraturas vertebrais moderadas a graves.

4.4.4. Tomografia computadorizada periférica de alta resolução (HR-pQCT)

A HR-pQCT permite uma avaliação tridimensional detalhada do esqueleto apendicular (geralmente rádio distal e tíbia), medindo a densidade mineral óssea volumétrica (vDMO), caracterizando a microestrutura trabecular e cortical e estimando a força óssea por meio de análise de elementos finitos (microFE), parâmetro mais diretamente relacionado ao risco de fratura do que a aDMO em adultos. Em pediatria, seu uso ainda é limitado pela baixa disponibilidade, desafios técnicos em crianças em crescimento e pela escassez de estudos longitudinais.

5. Tratamento

O tratamento da osteoporose primária requer uma equipe multidisciplinar e envolve nutrição, cuidados ortopédicos, fisioterapia e intervenção farmacológica.

5.1. Medidas de suporte e fatores de estilo de vida

- **Nutrição:** todos os pacientes devem receber ingestão adequada de vitamina D e cálcio para otimizar a mineralização óssea. Manter níveis séricos de 25(OH)D acima de 20 ng/mL.
- **Ortopedia:** inclui o manejo de fraturas e a correção das deformidades de ossos longos e coluna vertebral. Muitas vezes é necessária a utilização de hastes intramedulares telescopadas em ossos longos para estabilidade a longo prazo.
- **Fisioterapia e reabilitação:** fundamental para a melhora da mobilidade, função motora e força muscular. Atividades resistidas auxiliam na melhora da densidade mineral óssea.
- **Manejo da dor:** crucial para evitar imobilização e suas consequências negativas, como atrofia muscular e redução secundária da massa óssea.

5.2. Terapia medicamentosa: bisfosfonatos

Os bisfosfonatos intravenosos são atualmente considerados o tratamento padrão em crianças e adolescentes com osteoporose. São análogos do pirofosfato que induzem a apoptose dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea. Seus benefícios incluem

melhora significativa na densidade mineral óssea de coluna lombar e corpo total, redução nas taxas de fraturas, redução de dor e remodelação vertebral após fratura de compressão.

O pamidronato dissódico é historicamente o mais utilizado, sendo administrado na dose de 9 mg/kg/ano, dividido em 4 a 6 doses (dose máxima de 60 mg). O ácido zoledrônico tem como vantagem sua maior potência e infusão mais rápida, com dose de 0,1 mg/kg/ano, dividido em duas doses (dose máxima anual de 5 mg). As infusões devem ser realizadas em hospitais ou em centros de infusão para monitorização de reações adversas e alterações laboratoriais. Os efeitos colaterais são mais comumente vistos durante a primeira infusão e incluem desconforto respiratório e sintomas IVAS-like, como febre, dor muscular e dor óssea, além de hipocalcemia e hipofosfatemia. Alguns protocolos supõem redução da dose inicial em 50% com o objetivo de minimizar os efeitos adversos. São contra-indicações a presença de insuficiência renal, hipofosfatemia, gravidez e raquitismo ativo.

5.3. Terapia medicamentosa: agentes anabólicos

Apesar do sucesso dos bisfosfonatos, ainda existem necessidades não atendidas, especialmente no desenvolvimento de agentes anabólicos que possam melhorar a densidade mineral óssea e o diâmetro transversal dos ossos longos. Diante dessas limitações ganham relevância os medicamentos emergentes, entre os quais se destacam o denosumabe, a teriparatida e o setrusumabe, que atuam por mecanismos distintos sobre o remodelamento ósseo e serão discutidos a seguir.

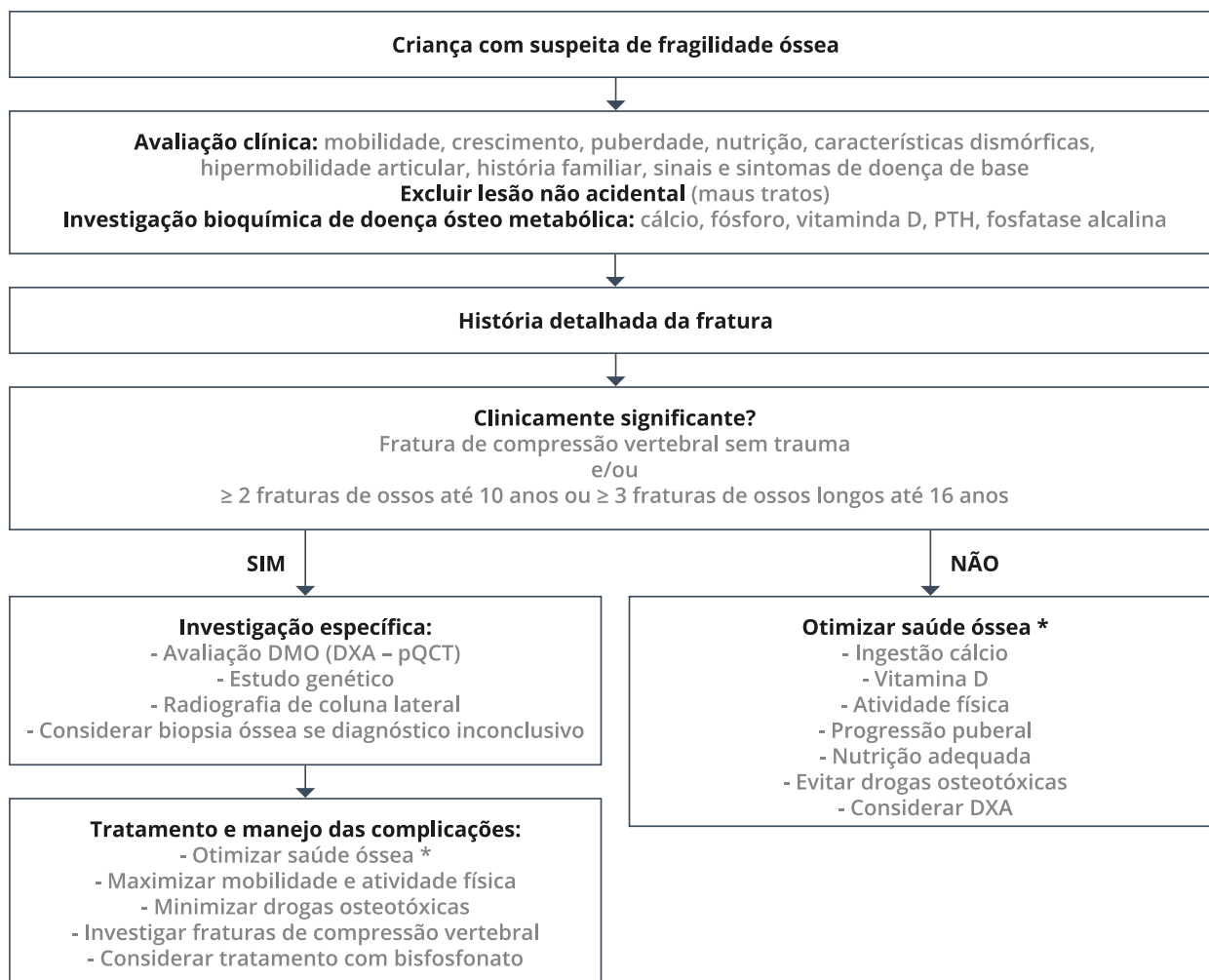
O denosumabe é um anticorpo monoclonal que inibe o RANKL, suprimindo a reabsorção óssea. Demonstrou melhorar a densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com OI e, em um estudo, mostrou eficácia semelhante ao ácido zoledrônico no aumento da DMO em crianças com OI, além de ter sido utilizado em casos de OI tipo VI, que geralmente respondem mal aos bisfosfonatos. No entanto, seu principal desafio na população pediátrica é o fenômeno de rebote após a descontinuação, caracterizado por reabsorção óssea excessiva, perda acentuada de BMD e risco aumentado de hipercalcemia grave, potencialmente fatal e frequentemente exigindo hospitalização. Em razão dessas preocupações de segurança, um grande estudo multicêntrico foi interrompido e o denosumabe não é atualmente recomendado para o tratamento da OI pediátrica clássica.

A teriparatida (PTH humana recombinante 1-34) é um agente anabólico que estimula a formação óssea. Seu uso em crianças é contra-indicado devido a preocupações de segurança, principalmente pelo aumento do risco de osteossarcoma observado em estudos com ratos em crescimento. Em adultos com OI, demonstrou eficácia sobretudo em casos de OI tipo I leve, enquanto nas formas moderadas a graves sua resposta foi mais limitada.

Os anticorpos anti-esclerostina, como setrusumabe e romosozumabe, são agentes osteoanabólicos que inibem a esclerostina, um potente regulador negativo da formação óssea, levando à ativação da via Wnt/ β -catenina e ao aumento da atividade osteoblástica. O setrusumabe demonstrou melhora significativa na força óssea estimada e na densidade mineral óssea em adultos com OI tipos I, III e IV, com benefício consistente entre os diferentes subtipos, o que o diferencia de terapias como a teriparatida. Atualmente, tanto o setrusumabe quanto o romosozumabe estão sendo avaliados em estudos multicêntricos de fase 3 em pacientes pediátricos com OI, a fim de determinar sua eficácia e segurança em comparação aos bisfosfonatos.

O tratamento pediátrico para osteoporose primária tem evoluído de uma abordagem puramente cirúrgica para o uso estabelecido de bisfosfonatos intravenosos, que melhoram a densidade óssea, reduzem fraturas e promovem a remodelação vertebral. Os novos agentes, especialmente os anticorpos anti-esclerostina, representam a próxima fronteira terapêutica, buscando preencher a lacuna anabólica deixada pelos bisfosfonatos, mas ainda dependem de estudos robustos de longo prazo em crianças.

6. Fluxograma



Fonte: Elaborado pela autora.

7. Referências

- Allgrove J, Shaw NJ. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Karger Medical and Scientific Publishers; 2015. 444 p.
- Ciancia S, van Rijn RR, Högl W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, *et al.* Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr.* 2022 Jul;181(7):2549–61.
- Korula S, Titmuss AT, Biggin A, Munns CF. A Practical Approach to Children with Recurrent Fractures. *Endocr Dev.* 2015 Jun 12;28:210–25.

- Rodrick E, Kindler JM. Bone mass accrual in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024 Feb 1;31(1):53–9.
- Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1266986.
- Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Curr Osteoporos Rep.* 2014 Sep;12(3):272–8.
- Weber DR, Boyce A, Gordon C, Högler W, Kecskemethy HH, Misra M, *et al.* The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019 Jul 10;22(4):567–89.
- Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högler W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 1;105(5):e2088–97.
- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014 Mar 20;17(2):219–24.
- Charoenngam N, Nasr A, Shirvani A, Holick MF. Hereditary Metabolic Bone Diseases: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022 Oct 17;13(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes13101880>.
- Stasek S, Zaucke F, Hoyer-Kuhn H, Etich J, Reincke S, Arndt I, *et al.* Osteogenesis imperfecta: shifting paradigms in pathophysiology and care in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2025 Jan 29;38(1):1–15.
- Rodriguez Celin M, Steiner RD, Basel D. - and -Related Osteogenesis Imperfecta. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005.
- Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979 Apr;16(2):101–16.
- Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, *et al.* Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018 Mar;54(3):223–33.
- Glorieux FH, Langdahl B, Chapurlat R, De Beur SJ, Sutton VR, Poole KES, *et al.* Setrusumab for the treatment of osteogenesis imperfecta: 12-month results from the phase 2b asteroid study. *J Bone Miner Res.* 2024 Sep 2;39(9):1215–28.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Segundo a *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), o diagnóstico de osteoporose em crianças e adolescentes não se baseia apenas na massa óssea. Qual das seguintes combinações de critérios é suficiente para diagnosticar osteoporose pediátrica, independentemente do escore Z de BMD, conforme o ISCD?

- a) Um escore Z de DMO ≤ -2.0 e histórico de múltiplas fraturas de ossos longos (mínimo de 4 fraturas em qualquer idade).
- b) Fraturas de ossos longos, juntamente com baixa ingestão de cálcio e vitamina D.
- c) A presença de apenas uma fratura vertebral por compressão (VF) na ausência de trauma de alta energia.
- d) Presença de 2 fraturas de ossos longos após trauma de alta energia associado à baixa massa óssea.

2. A *osteogenesis imperfecta* (OI) é a forma mais comum de osteoporose primária. Qual par de genes é responsável pela grande maioria (85% a 90%) dos casos de OI, que geralmente apresentam herança autossômica dominante?

- a) *SERPINF1* e *IFITM5*.
- b) *CRTAP* e *LEPRE1*.
- c) *COL1A1* e *COL1A2*.
- d) *LRP5* e *WNT1*.

3. Qual das seguintes afirmações sobre as terapias medicamentosas para osteoporose primária está CORRETA, de acordo com a literatura atual?

- a) A teriparatida (PTH recombinante), um agente anabólico, é o tratamento de primeira linha recomendado para OI pediátrica moderada a grave devido à sua eficácia na estimulação da formação óssea.
- b) Anticorpos anti-esclerostina (como setrusumabe), promoveram melhorias significativas na estimativa de força óssea em adultos com OI.
- c) O denosumabe (anti-RANKL) é atualmente o tratamento preferido para a OI em crianças, pois não apresenta o fenômeno de reabsorção óssea que ocorre em adultos.
- d) Estudos mostraram que bisfosfonatos orais (como risedronato) são consistentemente superiores aos bisfosfonatos intravenosos na prevenção de fraturas de ossos longos em crianças.

CAPÍTULO 19

Osteoporose secundária na infância e adolescência

Soraya Lopes Sader

1. Introdução

O termo “osteoporose secundária” refere-se às formas de osteoporose que ocorrem como consequência ou estão relacionadas a outras doenças ou ao seu tratamento. Alterações do metabolismo ósseo, redução da densidade mineral óssea (DMO) e fraturas por fragilidade têm sido cada vez mais relatadas em condições crônicas, incluindo aquelas para as quais há novas terapias e sobrevida maior. O sucesso desses tratamentos trouxe à tona a necessidade de atenção não apenas aos aspectos emergenciais, mas também à prevenção, avaliação e manejo das complicações de médio e longo prazo, tanto relacionadas à doença primária quanto às intervenções terapêuticas. A infância representa um período singular, no qual, mesmo diante de ameaças à saúde óssea, o indivíduo possui uma oportunidade única de recuperar densidade, estrutura e força óssea.

Em pediatria, o diagnóstico de osteoporose não se baseia no *T-score*, como no adulto, e sim no *Z-score* da densitometria de dupla energia (DXA), associado a histórico de fraturas, conforme muito bem explicado no capítulo 10 deste livro. O pico de aquisição de massa óssea em fases pré-puberal e puberal torna crianças e adolescentes especialmente vulneráveis aos fatores que interferem no anabolismo e reabsorção ósseos. Várias são as condições que podem comprometer o balanço ótimo entre formação e reabsorção do tecido ósseo e que, isoladas ou combinadas, têm potencial para causar osteoporose secundária na infância e adolescência.

Considerando a variedade de doenças e medicamentos associados à osteoporose secundária, este capítulo traz uma visão geral das formas mais relevantes e frequentes e, ao fim, uma lista de todas elas.

2. Osteoporose por desuso

A contratilidade muscular exerce influência marcante no desenvolvimento ósseo. As cargas mecânicas e a atividade muscular promovem alterações significativas na massa e na arquitetura ósseas durante o crescimento, período em que o esqueleto apresenta máxima plasticidade e adapta-se continuamente às necessidades de um corpo em desenvolvimento. Em contrapartida, a redução ou ausência de carga esquelética decorrente de repouso prolongado ou imobilização resulta em falha de aquisição e mesmo perda de massa óssea nessa faixa etária. Os principais exemplos desta condição são a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a paralisia cerebral (PC).

Distrofia muscular de Duchenne (DMD)

Mecanismos predominantes:

- Redução sustentada da carga mecânica por fraqueza muscular e perda da marcha.
- Terapia crônica com glicocorticoides agrava a perda óssea e aumenta o risco de fraturas vertebrais, muitas vezes assintomáticas.

Fatores agravantes:

- Baixa exposição solar, déficit de vitamina D, IMC baixo ou obesidade sarcopênica.

Paralisia cerebral (PC)

A saúde óssea em crianças com paralisia cerebral (PC) é fortemente influenciada pelo grau de preservação da função motora. Evidências recentes indicam que a capacidade de deambulação e o uso muscular correlacionam-se positivamente com parâmetros como densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO).

Mecanismos predominantes:

- Imobilidade e pouca sustentação de peso → redução de estímulo mecanossensorial osteogênico.

Fatores agravantes:

- GMFCS níveis IV–V.
- Desnutrição, disfagia, gastrostomia, anticonvulsivantes indutores enzimáticos (que alteram metabolismo da vitamina D), refluxo tratado com inibidores de bomba de prótons por longo prazo e baixa exposição solar.

3. Osteoporose por doenças crônicas e uso de medicamentos**Doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca****Mecanismos predominantes:**

- A produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias está associada à perda óssea. Interleucinas como IL-1 e IL-17, além do TNF-alfa, estimulam a reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

Fatores agravantes

- O uso frequente de glicocorticoides representa um fator de risco adicional, conforme apresentado no capítulo 19 deste livro.

Artrite idiopática juvenil (AIJ)**Mecanismos predominantes:**

- A inflamação sistêmica persistente (IL-1, IL-6, TNF- α) aumenta a expressão de RANKL, promove osteoclastogênese e reabsorção óssea; simultaneamente, inibe osteoblastos.
- Hipocinesia por dor e limitação articular reduz carga mecânica anabólica.

Fatores agravantes

- Atraso puberal e hipogonadismo funcional por doença inflamatória podem atenuar o pico de massa óssea.
- Corticoides sistêmicos agravam a perda, conforme detalhado no capítulo anterior deste livro.

Doença renal crônica (DRC) e pós-transplante renal**Mecanismos predominantes na DRC:**

- Redução de calcitriol, hipocalcemia e hiperfosfatemia levam a hiperparatireoidismo secundário (alto turnover) ou, em outro extremo, à doença óssea adinâmica (baixo turnover).

Fatores agravantes

- Acidose metabólica e insensibilidade parcial ao GH contribuem para baixa formação óssea; FGF23 elevado altera a homeostase do fósforo.

Hipogonadismo (incluindo atraso puberal persistente)

Mecanismos predominantes:

- Esteroides sexuais (estradiol/andrógenos) são cruciais ao anabolismo ósseo; déficits reduzem a osteoblastogênese, aumentam a osteoclastogênese e, portanto, a reabsorção, comprometendo o pico de massa óssea.
- Hipogonadismo funcional, por doença crônica e desnutrição, é comum.

Anorexia nervosa e bulimia

Na anorexia nervosa há alterações significativas em todos os principais eixos hormonais — hipotálamo-hipófise-ovário, hipotálamo-hipófise-adrenal, GH/IGF-I e hipotálamo-hipófise-tireoide —, que repercutem diretamente na saúde óssea. Quando a doença se inicia precocemente, pode ocasionar atraso puberal, amenorreia primária ou secundária e comprometimento do crescimento. A restrição calórica severa leva à deficiência de cálcio, vitamina D e proteínas, contribuindo para baixa densidade mineral óssea e alterações do metabolismo ósseo. Hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperadrenocorticismos, redução de IGF-I e alterações em hormônios reguladores do apetite, como leptina e grelina, agravam esse quadro. Além disso, fatores como exercício físico excessivo ou períodos prolongados de repouso intensificam a deterioração óssea, tornando a prevenção e o manejo clínico essenciais para reduzir complicações.

Hipercortisolismo (exógeno e endógeno): será abordado posteriormente neste livro.

Hormônio do crescimento: deficiência e insensibilidade

Mecanismos predominantes:

- Deficiência de GH/IGF I reduz formação e volume ósseos (o fator volumétrico é crítico em DXA pediátrica, conforme abordado no capítulo 10).
- Insensibilidade parcial ao GH em doenças crônicas pode contribuir para menor turnover ósseo.

Hipertireoidismo e hipotireoidismo

Mecanismos predominantes:

- Hipertireoidismo: turnover acelerado com predomínio de reabsorção.
- Hipotireoidismo: turnover baixo e atraso de maturação esquelética → *accrual* subótimo.

Existem diversas outras condições que conferem risco elevado para osteoporose secundária na infância e adolescência. Embora não sejam detalhadas neste capítulo, merecem atenção na prática clínica, pois exigem a mesma vigilância quanto à investigação da fragilidade óssea. O quadro a seguir apresenta, de forma abrangente, o conjunto das causas conhecidas de osteoporose secundária.

Categoria	Condições associadas
Distúrbios nutricionais	Desnutrição; anorexia nervosa.
Distúrbios gastrintestinais	Doença celíaca; doença de Wilson; doença inflamatória intestinal; fibrose cística; patologias hepatobiliares (p. ex.: cirroses); gastrectomia; cirurgia bariátrica.
Doenças reumáticas	Artrite reumatoide juvenil; lúpus eritematoso sistêmico; dermatomiosite.
Doenças respiratórias	Asma; fibrose cística.
Doenças renais	Insuficiência renal crônica; síndrome nefrótica; acidose tubular renal.
Doenças neurológicas/ imobilização/desuso	Paralisia cerebral; imobilização prolongada; distrofia muscular de Duchenne; paraplegia, tetraplegia.
Doenças endócrinas	Atraso puberal; hipogonadismo primário ou secundário; deficiência do hormônio do crescimento; hipotireoidismo e hipertireoidismo; hiperparatireoidismo; diabetes <i>mellitus</i> tipo 1; hiperprolactinemia; síndrome de Cushing.
Doenças hematológicas e oncológicas	Hemoglobinopatias (falcemia, talassemia); hemofilia; leucemia, linfoma; neuroblastoma.
Outras doenças	Infecção pelo HIV.
Medicamentos — Glicocorticoides	Uso crônico de glicocorticoides.
Medicamentos — Anticonvulsivantes	Fenobarbital; fenitoína; carbamazepina; ácido valproico.
Medicamentos — Antidiabéticos orais	Pioglitazona; rosiglitazona.
Medicamentos — Inibidores da aromatase	Anastrozol.
Medicamentos — Inibidores da bomba de prótons	Omeprazol; pantoprazol.
Medicamentos — Antirretrovirais	Uso crônico.
Continua na próxima página	

Categoria	Condições associadas
Medicamentos — Anticoagulantes	Heparina; cumarínicos.
Medicamentos — Quimioterápicos	Metotrexate; ciclosporina; ifosfamida.
Medicamentos — Hormônios tireoidianos	Levotiroxina.
Medicamentos — Análogos do GnRH	Leuprorrelina; triptorrelina; goserelina.
Medicamentos — Antiandrogênicos	Acetato de ciproterona.

Quadro 1. Causas de osteoporose secundária na infância e adolescência. Fonte: Adaptada de Sociedade Brasileira de Pediatria — Osteoporose em crianças e adolescentes.

4. Investigação da osteoporose secundária

A avaliação de crianças e adolescentes com doença crônica e/ou condição de imobilidade deve ser abrangente, contemplando não apenas a doença de base, como também a investigação ativa de complicações decorrentes da própria doença e/ou do tratamento instituído. Entre essas complicações, a osteoporose secundária é frequentemente negligenciada, apesar de seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A seguir, são apresentados pontos essenciais que devem integrar a abordagem diagnóstica desses casos:

- **Anamnese direcionada:** história detalhada de fraturas (mecanismo/baixa energia, dor vertebral, quedas), dor óssea/espinal, níveis de atividade e imobilização, dieta (ingestão de cálcio/proteína), exposição solar, comorbidades, atraso puberal, menarca/amenorreia, medicações (glicocorticoides sistêmicos, antiepilépticos, inibidores de bomba de prótons, quimioterápicos), histórico familiar.
- **Exame físico:** estatura, velocidade de crescimento, peso/IMC, estágios puberais (Tanner), deformidades e dor vertebral, marcha/força, sinais de desnutrição, estigmas de doença de base.
- **Exames laboratoriais:** cálcio total e/ou ionizado, fósforo, fosfatase alcalina, 25(OH)D, PTH, creatinina e ureia (TFG estimada), bicarbonato (acidose), magnésio; hemograma, marcadores inflamatórios quando aplicável; função tireoidiana (TSH, T4 livre) conforme suspeita; IGFI/IGFBP3 e avaliação do eixo gonadal (LH/FSH, estradiol/testosterona) quando indicado.
- **Imagem:** DXA com protocolo pediátrico (coluna lombar e *total body less head*), sempre interpretada com *Z-score* e, quando pertinente, ajustada por estatura.
- **Avaliação vertebral** (VFA por DXA ou radiografia lateral da coluna) para detectar fraturas assintomáticas, especialmente em DMD, uso crônico de corticoides e neoplasias.

5. Conclusão

Reconhecer a osteoporose secundária como uma complicação relevante das doenças crônicas é essencial para a adoção de estratégias preventivas e tratamento adequado. Essas estratégias devem incluir: controle rigoroso da doença de base, uso criterioso e minimizado de glicocorticoides, manutenção de nutrição adequada, suplementação de vitamina D quando indicada, prática de exercícios com carga adaptada e correções hormonais conforme necessidade clínica. A integração dessas medidas é fundamental para preservar a saúde óssea e garantir melhor qualidade de vida a longo prazo.

6. Referências

- International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2019 Pediatric Official Positions. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>.
- AACPDm Care Pathways. Osteoporosis in Cerebral Palsy. Available from: <https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/osteoporosis>.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Osteoporose em crianças e adolescentes (documento técnico). 2018/2019. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/12/20222c-GPA_-_Osteoporose_em_Crian_e_Adoles.pdf.
- Dittrich ATM, Janssen EJM, Geelen J, *et al.* Diagnosis, follow-up and therapy for secondary osteoporosis in vulnerable children: a narrative review. *Appl Sci.* 2023;13(7):4491. doi.org/10.3390/app13074491.
- Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol.* 2024;14:1266986. doi: 10.3389/fendo.2023.1266986.
- Ciancia S, Högl W, Sakkars RJB, *et al.* Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? *Eur J Pediatr* 182, 501–511 (2023). doi.org/10.1007/s00431-022-04743-x.
- Pediatric Bone. Biology and Diseases. 2nd Edition - August 19, 2016. Imprint: Academic Press Editors: Francis H. Glorieux, John M. Pettifor. Paperback ISBN: 9780128103401.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Qual é o principal fator que contribui para a osteoporose por desuso em crianças com paralisia cerebral (PC)?

- a) Uso prolongado de anticonvulsivantes.
- b) Redução do estímulo mecanossensorial osteogênico devido à imobilidade.
- c) Deficiência de vitamina D isolada.
- d) Hipogonadismo funcional.

2. Na anorexia nervosa, qual combinação de mecanismos contribui para a redução da densidade mineral óssea?

- a) Hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperadrenocorticismo e baixa ingestão de cálcio.
- b) Hipertireoidismo, excesso de vitamina D e aumento de IGF-I.
- c) Hipogonadismo funcional, excesso de proteína e aumento de massa magra.
- d) Hiperparatireoidismo secundário, acidose metabólica e aumento de GH.

3. Por que a avaliação da saúde óssea deve ser integrada ao acompanhamento de doenças crônicas pediátricas, mesmo na ausência de fraturas?

- a) Porque a densitometria é obrigatória em todos os protocolos pediátricos.
- b) Porque a fragilidade óssea pode evoluir silenciosamente, comprometendo o pico de massa óssea e aumentando o risco futuro de fraturas.
- c) Porque a suplementação de cálcio é suficiente para prevenir complicações.
- d) Porque a osteoporose secundária só ocorre após a puberdade.

CAPÍTULO 20

Osteoporose secundária pelo uso de glicocorticoides

Melissa Mariti Fraga

1. Introdução

Os glicocorticoides (GCs) são uma classe de hormônios esteroides produzidos naturalmente pelo corpo na glândula adrenal. O principal e mais conhecido glicocorticoide (GC) endógeno é o cortisol, também chamado de hormônio do estresse. A produção desses hormônios é regulada por uma via hormonal complexa, conhecida como eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). O hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Por sua vez, o ACTH atua sobre o córtex adrenal, levando à síntese e liberação do cortisol na corrente sanguínea.

Esse processo segue um ritmo circadiano, com níveis mais altos pela manhã para ajudar o corpo a se preparar para as atividades do dia, e mais baixos à noite. Os GCs exercem diversas ações no organismo, atuando em praticamente todos os tecidos e órgãos. Suas funções mais importantes estão relacionadas à regulação do metabolismo, resposta imunológica, manutenção da homeostase e resposta ao estresse. Em relação ao metabolismo, o cortisol desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras. Ele aumenta os níveis de glicose no sangue, promovendo a gliconeogênese (produção de glicose a partir de aminoácidos e glicerol) e diminuindo a captação de glicose pelos músculos. Essa ação garante que o cérebro tenha um suprimento constante de energia em situações de estresse.

Em relação à resposta imunológica e inflamatória, uma das ações dos GCs é o seu forte efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Os GCs inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, suprimem a migração de células imunes para o local da inflamação e reduzem a atividade de células como linfócitos T e macrófagos.

Em relação à manutenção da homeostase, além de suas funções metabólicas e imunológicas, os GCs também influenciam o sistema cardiovascular (aumentando a sensibilidade dos vasos sanguíneos a catecolaminas), o sistema nervoso central (modulando o humor e a cognição) e o sistema musculoesquelético (ação catabólica sobre o tecido ósseo). A dose fisiológica endógena de GC desempenha um papel fundamental na manutenção do metabolismo ósseo normal e diferenciação osteogênica.

Tendo por base as ações fisiológicas do GC endógeno é possível entender o motivo para a prescrição e o uso dos GCs sintéticos na medicina como potentes agentes anti-inflamatórios e imunossupressores. No entanto, os efeitos colaterais, particularmente no sistema esquelético, causados por uso prolongado ou em altas doses não podem ser esquecidos.

Diversas drogas podem afetar o metabolismo ósseo (quadro 1), mas os GCs são as drogas osteotóxicas mais potentes. Os diversos efeitos no organismo decorrente do GC encontram-se na figura 1. O tecido ósseo é composto pela matriz (principalmente colágeno), minerais (especialmente cálcio, fósforo e magnésio) e células (osteoblastos,

osteócitos e osteoclastos). O conteúdo mineral ósseo é formado ao longo da infância e adolescência e atinge um pico por volta do fim da segunda década, denominado pico de massa óssea (PMO), que determinará a massa óssea ao longo da vida. É na infância e principalmente na adolescência que 40% a 60% da massa óssea de um indivíduo é adquirida. Esse acréscimo importante de massa óssea começa entre 10 e 14 anos nas meninas e entre 12 e 16 anos nos meninos, atingindo o seu pico no fim da segunda década de vida.

Um adulto poderá desenvolver osteoporose se ele não atingir um bom PMO na infância. Assim como um aumento de 10% no PMO pode atrasar o aparecimento de osteoporose no idoso em 13 anos. A questão da herança familiar é importante na massa óssea, já que influencia em até 75% a aquisição do PMO. Outros fatores que influenciam no PMO são: estado nutricional, ingestão de cálcio e vitamina D, atividade física, mobilidade, uso de medicamentos osteopenizantes ou osteotóxicos e desenvolvimento puberal.

Glicocorticoide	Quimioterápicos
Anticonvulsivantes	Diuréticos de alça
Inibidores de bomba de prótons	L-tiroxina
Antirretrovirais	GnRH
Anticoagulantes e heparina	Vitamina A e retinoides sintéticos
Ciclosporina A	Teofilina
Metotrexato	Anticoncepcionais orais
Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de serotonina	Lítio

Quadro 1. Medicções osteopenizantes ou osteotóxicas.

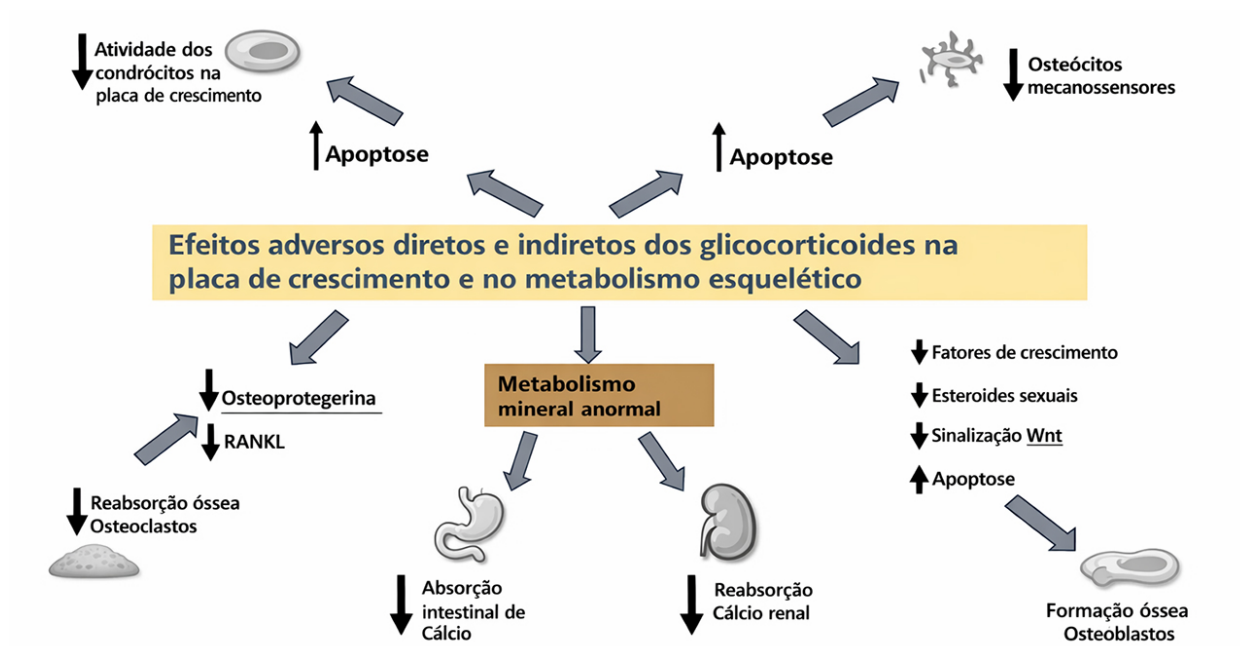


Figura 1. Efeitos osteotóxicos dos glicocorticoides. Adaptado de Ward (2020).

O osso é um tecido com diversas funções. Entre elas estão: função de suporte e estrutura do indivíduo; proteção aos órgãos internos; participação ativa no metabolismo mineral; e produção hormonal da osteocalcina e do fator de crescimento de fibroblasto (FGF 23). Basicamente, dividimos o tecido ósseo em dois tipos: osso cortical e osso trabecular. O osso cortical, que representa 85% do esqueleto, é um osso compacto com função mecânica, protetora e de sustentação (predominantemente em ossos longos). O osso trabecular é um osso esponjoso e com funções metabólicas (predominantemente em vértebras). É o osso metabolicamente ativo e que mais sofre modificações logo nos primeiros meses de uso de GC.

Nos últimos anos houve um aumento do mau uso e do uso indiscriminado de medicamentos GC que, somado a mudança dos hábitos (piora na qualidade da alimentação, diminuição da atividade física diária, ausência de exposição solar), acarretou em maior incidência de osteoporose induzida por glicocorticoide na infância.

2. Investigação de osteoporose

A osteoporose é uma doença silenciosa. As manifestações clínicas ocorrem tardiamente, quando aparecem as fraturas patológicas que, muitas vezes, são assintomáticas na criança. Dor na coluna, cifose dorsal e diminuição de estatura são algumas manifestações que podem acontecer na presença de fraturas vertebrais. Na osteoporose secundária, os exames laboratoriais, como cálcio e fósforo séricos, fosfatase alcalina, paratormônio e fosfatúria, costumam estar normais. Entretanto, a calciúria pode estar aumentada nos pacientes em uso de glicocorticoides ou haver hipercalcúria idiopática. Por isso, é importante fazer a determinação da relação calciúria/creatinúria em amostra de urina isolada ou calciúria de 24 horas. Outros exames, como função de tireoide, paratormônio, função renal, transaminases, albumina, provas de função hepática, antitransglutaminase e dosagem de 25-hidroxivitamina D, auxiliam no seguimento da osteoporose secundária. Os marcadores bioquímicos de formação (como osteocalcina e fosfatase alcalina óssea) e de reabsorção (hidroxiprolina e telopeptídeo) ósseas não estão bem definidos na criança e não são utilizados de rotina.

A radiografia convencional é um exame que, de maneira geral, mostra alterações apenas tardiamente, quando a perda de massa óssea é maior do que 30% e observamos diminuição da radiopacidade óssea e afilamento da córtex óssea; no entanto, em radiografia convencional, incidência perfil, da coluna torácica e lombar podemos avaliar a altura e formato do corpo das vértebras. A avaliação semiquantitativa de Genant é um método radiográfico que avalia a altura das vértebras (comparação das alturas de três segmentos dentro da mesma vértebra) e, com isso, detecta deformidades vertebrais, ou seja, fraturas vertebrais. Avalia-se a altura dos corpos vertebrais de T4 a L4, e perda de altura acima de 20% já é considerada como fratura vertebral (figura 2).

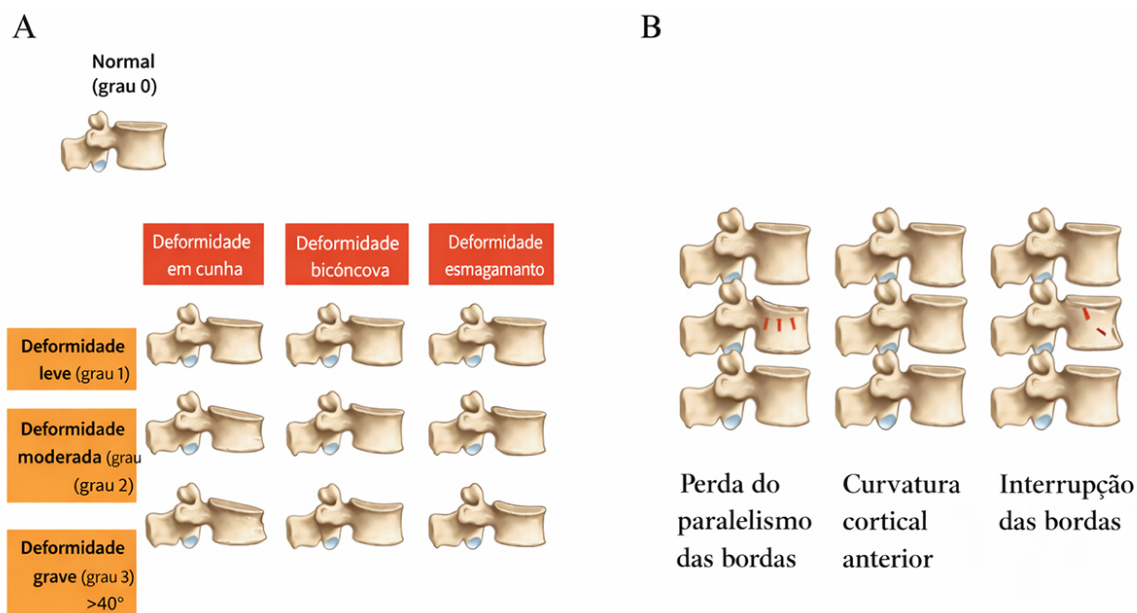


Figura 2. Avaliação semiquantitativa de Genant (A) para verificação de altura dos corpos vertebrais e perda da continuidade das bordas vertebrais (B). Fonte: Adaptado de Genant, 1993.

A densitometria óssea por absorciometria de raio X de dupla energia (DXA) é o exame padrão-ouro para a avaliação de densidade e conteúdo mineral ósseo. É um exame complementar adequado para crianças e adolescentes de acordo com a ISCD 2019. As regiões consideradas para avaliação incluem a coluna posteroanterior (L1-L4) e o corpo total, excluindo a região da cabeça (TBLH).

A DXA é um exame que está indicado na avaliação de pacientes de risco para baixa massa óssea para a idade. São eles: pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas crônicas (reumáticas, gastrointestinais, endócrinas), com síndromes de má-absorção, em uso de drogas que diminuem a massa óssea (terapêutica por mais de 3 meses com glicocorticoide em dose > 8 mg/m²/dia de hidrocortisona, ou outro GC dose equivalente, ou > 4 ciclos de corticosteroide sistêmico), naqueles em que há presença de fraturas de repetição de ossos longos ou fratura vertebral isolada, na presença de osteopenia na radiografia convencional, em crianças com distúrbios nutricionais ou com ingestão reduzida de cálcio e nos indivíduos com diminuição da mobilidade.

A densitometria óssea avalia quantitativamente a massa óssea. É um exame não invasivo, rápido de executar e com baixa radiação. O exame deve usar *softwares* específicos para a infância. Na grande maioria dos aparelhos há disponível o *software* pediátrico para crianças a partir dos 5 anos. Os valores devem ser comparados com os de indivíduos

saudáveis da mesma idade e sexo (Z-escore) por meio de programas adequados. Apesar de ter boa precisão, seus resultados devem ser interpretados com cuidado, pois a massa óssea depende de idade, sexo, estatura, peso e estadio puberal de Tanner. Indivíduos com baixa estatura ou atraso puberal devem ser controles deles mesmos em exames subsequentes para avaliação de ganho de massa óssea ao invés do valor de Z-escore. Crianças e adolescentes com fatores de risco devem realizar o exame de controle semestral/anualmente (fluxograma 1). Crianças pré-púberes devem aumentar a sua densidade mineral óssea em cerca de 5% ao ano e adolescentes púberes devem aumentar de 10% a 15% ao ano.

Uma nova ferramenta que independe da altura do paciente chegou para auxiliar na interpretação da microarquitetura óssea. O escore de osso trabecular (TBS) é um *software* que pode ser instalado nos aparelhos de DXA para avaliação indireta do trabeculado ósseo. Ele analisa a região de coluna lombar de exames de DXA sem o uso de radiação adicional para isso. O TBS fornece dados da arquitetura do osso trabecular, trazendo assim um dado extra sobre a resistência óssea para pacientes de risco de fratura. Temos disponível os dados normativos da população pediátrica brasileira para comparação.

O *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) é outra ferramenta utilizada na DXA que substitui a necessidade de realização de radiografia de coluna para avaliação da altura dos corpos vertebrais. É realizado durante a aquisição de imagens da DXA e identifica e classifica as fraturas encontradas utilizando o método semiquantitativo de Genant.

3. Diagnóstico de osteoporose

Os critérios diagnósticos de osteoporose em crianças e adolescentes são diferentes dos critérios dos adultos. Em pessoas com menos de 20 anos, o diagnóstico não deve ser feito com base apenas no critério densitométrico. Nessa faixa etária, um dos dois critérios a seguir pode ser utilizado:

- **Critério 1:** presença de fratura vertebral, na ausência de trauma de alta energia ou de doença local que a justifique, é indicativa de osteoporose, independentemente dos valores densitométricos.
- **Critério 2:** baixa massa óssea na DXA e história clinicamente significativa de fraturas — duas ou mais fraturas de ossos longos até os 10 anos ou três ou mais fraturas de ossos longos em qualquer idade até os 19 anos.

A baixa massa óssea na DXA é avaliada por meio do menor Z-escore nas regiões de coluna e corpo total. O ponto de corte de Z-escore $\leq -2,0$ DP é indicativo de baixa massa óssea para a idade cronológica.

4. Tratamento

Até o momento, os medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose induzida por GC não conseguem reduzir eficazmente a supressão do crescimento. Estudos recentes têm explorado ativamente o mecanismo de retardo do crescimento ósseo induzido por GC, que é um processo complexo que envolve múltiplas vias. Os GCs afetam o crescimento ósseo principalmente de duas maneiras. Primeiro, os GCs podem afetar o processo fisiológico regulando hormônios, fatores de crescimento, metabolismo de cálcio e fósforo e angiogênese. Segundo os GCs podem afetar o crescimento ósseo em comportamentos celulares, inibindo os condrócitos na placa de crescimento do osso

longo. Os GCs podem inibir diretamente a proliferação e diferenciação de condrócitos, a síntese de proteoglicanos da matriz e a apoptose celular.

Orientação de hábitos de vida são fundamentais no acompanhamento desses pacientes.

Durante a infância e principalmente na adolescência, a orientação dietética quanto ao consumo de leite e seus derivados (queijo e iogurte) é uma medida essencial para a incorporação de cálcio ao organismo (quadro 2). Dietas hiperproteicas, hipernatrêmicas e com conteúdo aumentado em fibras levam a um mau aproveitamento do cálcio. Principalmente na fase de adolescência é importante a conscientização para que bebidas como refrigerantes, energéticos e café não substituam o leite ou derivados e que fatores de risco, como fumo e álcool, sejam evitados. A prática de atividade física diária deve ser estimulada. Os exercícios com carga devem ser realizados por pelo menos 30 minutos por dia. Recomenda-se levantamento de peso (com supervisão), caminhadas, andar de bicicleta, corridas e esportes não competitivos. A atividade física regular contribui com o aumento do osso cortical e do conteúdo mineral ósseo em crianças e adolescentes.

Idade	Cálcio (mg/dia)		Vitamina D (UI/dia)	
	Recomendação	Dose máxima recomendada	Recomendação	Dose máxima recomendada
0-6 meses	200	1000	400	1000
6-12 meses	260	1500	400	1500
1-3 anos	700	2500	600	2500
4-8 anos	1000	2500	600	3000
≥ 9 anos	1300	3000	600	4000

Quadro 2. Recomendações de cálcio e vitamina D por faixa etária pediátrica. Adaptado de *Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*, 2011.

O risco de fratura vertebral é maior nos primeiros meses (3-12 meses) de uso de GC. A prevenção também deve ser indicada na evidência de deficiência de vitamina D ou baixa ingestão de cálcio. A suplementação diária de cálcio é indicada no tratamento da baixa massa óssea e ausência de ganho adequado de massa óssea, e sua dose irá depender do aporte dietético do paciente e da necessidade diária de cálcio de acordo com a faixa etária.

A suplementação com cálcio e vitamina D (quadro 2) é preconizada para aqueles que irão usar corticosteroide em dose ≥ 8 mg/m²/dia de hidrocortisona (ou outro GC com dose equivalente), com duração de tratamento por mais de 3 meses ou uso de mais de 4 ciclos no ano, ou uso de outras drogas osteopenizantes.

Os bisfosfonatos atuam na diminuição da reabsorção óssea por inibição do recrutamento de osteoclastos. Eles devem ser indicados por especialistas e seu uso se restringe a

condições como: falha terapêutica com doses máximas de cálcio e vitamina D com evolução não favorável na DXA; intolerância ou contraindicação ao uso destes agentes (hipercalcúria/hipercalcemia ou cálculo renal); e presença de fratura patológica (de extremidades ou vértebra), osteoporose primária, dor óssea importante, calcificações e estados hipercalcêmicos. O uso de cálcio e vitamina D concomitante é recomendado. A anticoncepção é indicada para meninas em idade fértil. Insuficiência renal é contraindicação para o seu uso.

O bisfosfonato mais utilizado é o ácido zolendrônico, medicação endovenosa com dose inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg/ano, dividida em dois ciclos de tratamento, ou seja, um ciclo administrado a cada seis meses, e dose de manutenção de 0,025 a 0,05 mg/kg/ano, dividida em dois ciclos de tratamento. Seu uso vem crescendo devido à maior facilidade infusional e maior intervalo entre as aplicações quando comparado ao pamidronato. Outros bisfosfonatos menos utilizados são: alendronato na dose de 35 ou 70 mg, via oral, por semana (para pacientes com peso abaixo ou acima de 30 kg, respectivamente) e pamidronato (dose inicial de 4,5 a 9 mg/kg/ano, dividida em três ciclos de tratamento, ou seja, um ciclo administrado a cada quatro meses, e dose de manutenção de 4,5 mg/kg/ano, dividida em três ciclos de tratamento). A terapia intravenosa com bifosfonatos para crianças menores de 2 anos é administrada com mais frequência, ou seja, o pamidronato é administrado a cada dois meses e o ácido zoledrônico é administrado a cada três meses, com as mesmas doses máximas anuais.

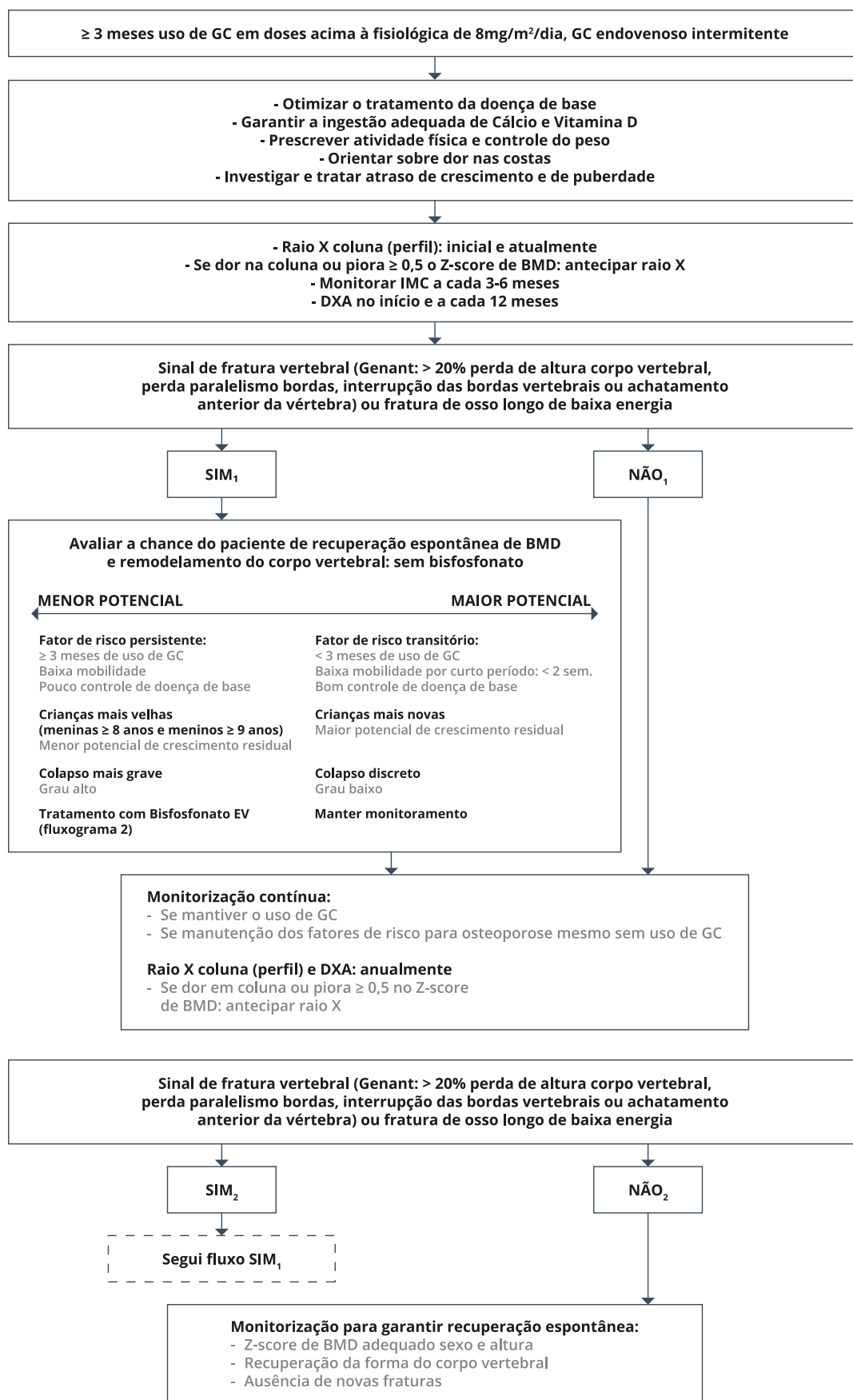
Na infância podemos contar com o mecanismo de remodelamento do corpo vertebral. É fundamental a avaliação dos fatores de risco, idade do paciente e da chance de maior potencial de remodelamento e recuperação da vértebra para indicar o melhor tratamento disponível (fluxogramas 1 e 2).

5. Mensagens finais

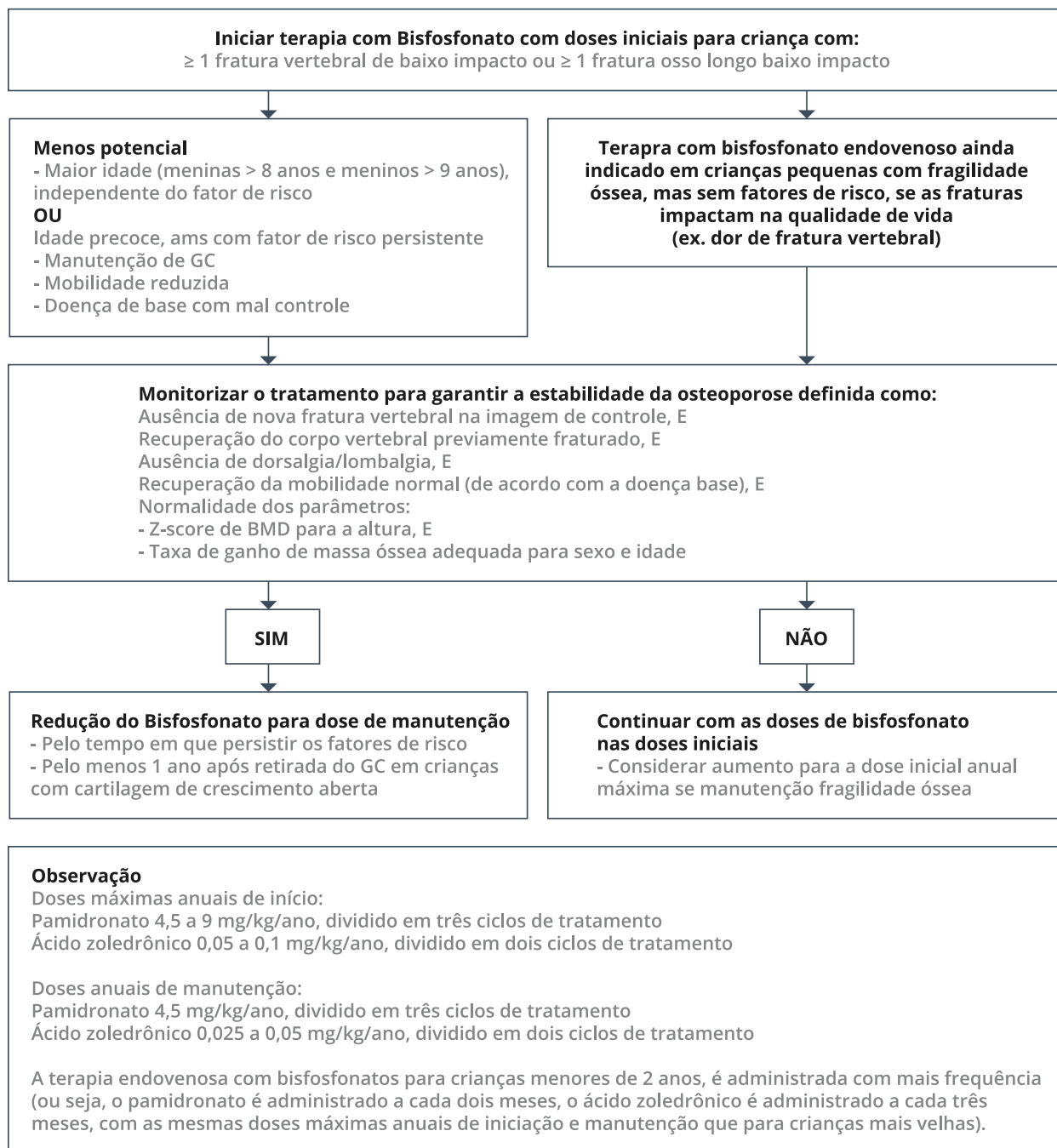
Os medicamentos GC, quando bem indicados, são fundamentais para o tratamento de diversas doenças. Pacientes pediátricos que necessitem do uso de terapia crônica com GC sistêmico ou ciclos repetidos de GC (mais de 4 ciclos de 5 dias) necessitam de suporte, acompanhamento e orientações referentes à saúde óssea.

As orientações para a proteção óssea devem ser dadas junto com o início da terapia com GC. Para a prescrição de GC devemos planejar a menor dose efetiva e o menor tempo de uso para tentar evitar os efeitos adversos decorrentes do uso crônico. Prescrição de atividade física regular e supervisionada é fundamental para aumento da força óssea, ganho de massa muscular e diminuição da massa gorda. É importante o acompanhamento nutricional com o intuito de garantir a ingestão adequada de cálcio, vitaminas e proteínas, além de prevenção da obesidade. Devemos lembrar de realizar a suplementação de vitamina D para manter níveis séricos de 25(OH) vitamina D acima de 30ng/mL e reduzir o risco de perda de massa óssea.

6. Fluxogramas



Fluxograma 1. Monitoramento e diagnóstico da osteoporose em crianças em uso de glicocorticoide (GC). Adaptado de War, 2020.



Fluxograma 2. Tratamento da fragilidade óssea em crianças com osteoporose induzida pelo glicocorticoide (GC). Adaptado de War, 2020.

7. Referências

- Barik SK, Crane JL. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: emerging vascular and molecular targets. *Curr Opin Pediatr.* 2025;37(4):390-7.
- Brunetto O, Cassinelli HR, Espada G, Viterbo GL, Meiorin SM, Ahumada MF, *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(2):e202202948.
- Fraga MM, Souza FP, Szejnfeld VL, Castro CHM, Pinheiro MM, Terreri MT. Trabecular bone score (TBS) and bone mineral density (BMD) analysis by dual X-ray absorptiometry (DXA) in healthy Brazilian children and adolescents: normative data. *Arch Osteoporos.* 2023;18(1): 82.

- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-1148.
- Hua J, Huang J, Li G, Lin S, Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: Research progress in treatment mechanisms. *Front. Endocrinol*. 2023; 14:1119427.
- Hsu CH, Lin C. Glucocorticoid-induced osteoporosis-from molecular mechanism to clinical practice. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2024; 40:315-29.
- Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M. 2022 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(12):2405-2419.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, Moreira C, Castro CHM, Zerbini CAF, *et al*. Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology. 2020. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):49.
- Rahman A, Haider MF. A comprehensive review on glucocorticoids induced osteoporosis: a medication caused disease. *Steroids*. 2024;207: 109440.
- Rooney M, Bishop N, Davidson J, Beresford MW, Pilkington C, McDonagh J, *et al*. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: a randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2019;12:79-87.
- Santos MC, Fraga MM, Prado R. Baixa densidade mineral óssea em crianças e adolescentes: como diagnosticar e quando tratar? *Rev Paul Reumatol*. 2021 jan-mar;20(1):43-7.
- Ward LM. Glucocorticoid-Induced osteoporosis: why kids are different. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:576.
- Ward LM, Choudhury A, Alos N, Cabral DA, Rodd C, Sbrocchi AM, *et al*. Zoledronic acid vs placebo in pediatric glucocorticoid-induced osteoporosis: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12): e5222-e5235.
- Ward LM, Bakhamis AS, Koujok K. Approach to the pediatric patient with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025, 110. 572-91.
- Weare-Regales N, Hudey SN, Lockey RF. Practical Guidance for Prevention and Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis for the Allergist/Immunologist. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1841-50.
- Weber DR, Boyce A, Gordon C, Högl W, Kecskemethy HH, Misra M, *et al*. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in Pediatric Population: 2019 ISCD Official position. *J Clin Densitome*. 2019;22(4):567-89.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Qual é o principal exame de imagem utilizado para monitorar a densidade mineral óssea em pacientes pediátricos em uso de glicocorticoides, e qual parâmetro é mais relevante para esta faixa etária?

- a) Radiografia convencional; *Z-score*.
- b) Densitometria óssea (DXA); *T-score*.
- c) Ressonância magnética; *Z-score*.
- d) Densitometria óssea (DXA); *Z-score*.

2. Em relação à prevenção da osteoporose em pacientes pediátricos em uso de glicocorticoides, qual das seguintes condutas é a mais importante e prioritária?

- a) Redução da dose de glicocorticoide para a menor dose efetiva.
- b) Aumento da ingestão de proteína para fortalecer os músculos.
- c) Realização de densitometrias ósseas a cada 3 meses.
- d) Suplementação preventiva de cálcio e vitamina D.

3. Qual é a principal consequência a longo prazo da osteoporose induzida por glicocorticoide em crianças, que pode impactar significativamente sua qualidade de vida?

- a) Aumento da suscetibilidade a infecções.
- b) Desenvolvimento de miopatia (fraqueza muscular).
- c) Diminuição do crescimento estatural e aumento do risco de fraturas.
- d) Aumento do apetite e ganho de peso.

CAPÍTULO 21

Displasias esqueléticas esclerosantes

Ana Alzira Fenalte Streher, Anderson de Oliveira Zeni e Laura Fenalte Streher

1. Introdução

As displasias esqueléticas esclerosantes (DEEs), também conhecidas internacionalmente como *high bone mass disorders* (HBM), constituem um grupo heterogêneo de doenças raras caracterizadas pelo aumento anormal da densidade óssea. Essas condições cursam com alterações do modelamento e do remodelamento esquelético, podendo ter espectro clínico bastante variável, desde achados radiológicos incidentes até quadros graves, potencialmente incapacitantes ou fatais.

A prevalência desse grupo de doenças é difícil de determinar devido à sua raridade, sendo distúrbios individuais frequentemente relatados em pequenas séries de casos ou em famílias isoladas. No entanto, estima-se que algumas delas, como a osteopetrose, dependendo do subtipo, afetem aproximadamente 1:20.000 a 1:200.000 nascidos vivos. A picnodisostose é mais rara, apresentando prevalência relatada de 1:1.700.000, e a melorreostose, outra DEE notável, possui prevalência estimada em 1:1.000.000 indivíduos.

O diagnóstico das DEEs mostra-se desafiador, e os exames de imagem têm papel importante em diferenciar os subtipos. Mesmo que, muitas vezes, pelo polimorfismo da apresentação dessas doenças, seja necessário diagnóstico molecular e até mesmo biópsia para confirmação. A identificação precisa é fundamental para um manejo adequado, aconselhamento genético e, em alguns casos, para o acesso a terapias específicas que podem alterar o curso da doença.

Este capítulo tem como objetivo fornecer uma visão abrangente das displasias esqueléticas esclerosantes, abordando a classificação, bases fisiopatológicas e genéticas, características clínicas e radiológicas e opções de tratamento das principais entidades desse grupo de doenças, além de diagnósticos diferenciais, considerações sobre o prognóstico e acompanhamento a longo prazo.

2. Fisiopatologia e bases genéticas

A homeostase óssea é mantida por um equilíbrio entre a formação óssea, mediada pelos osteoblastos, e a reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. Os osteoblastos são células derivadas de precursores mesenquimais, responsáveis pela síntese da matriz óssea e pela mineralização. Por sua vez, os osteoclastos são células multinucleadas de origem hematopoiética que, ao se aderirem ao osso, liberam prótons e enzimas lisossômicas, degradando a matriz óssea. Além disso, os osteócitos desempenham papel essencial na regulação do remodelamento ósseo, atuando como mecanossensores que, por meio da secreção de fatores como a esclerostina, modulam a atividade das demais células envolvidas no processo.

Os avanços genéticos e moleculares têm sido fundamentais para o entendimento das displasias esqueléticas. Alguns desses genes e vias metabólicas envolvidas nesse processo são:

- **Via RANK/RANKL/OPG:** essencial para a diferenciação e ativação dos osteoclastos. Mutações em TNFSF11 (RANKL) e TNFRSF11A (RANK) podem levar a formas de osteopetrose por deficiência de osteoclastos.
- **Acidificação da lacuna de Howship:** os osteoclastos necessitam de um ambiente ácido para dissolver a matriz mineral. Mutações em TCIRG1 (bomba de prótons vacuolar) e CLCN7 (canal de cloro) comprometem essa função, resultando em osteopetrose osteoclástica.
- **Via Wnt/ β -catenina:** fundamental para a diferenciação e função osteoblástica. Mutações que levam à ativação dessa via, como em LRP5 ou pela perda da função de SOST (esclerostina, inibidor da via), resultam em doenças de alta massa óssea, como a esclerosteose.
- **Via MAPK (RAS/MAPK/ERK):** envolvida na proliferação e diferenciação celular. Mutações somáticas ativadoras em MAP2K1 e KRAS foram identificadas como causas da melorreostose, levando à proliferação descontrolada de osteoblastos.
- **Catepsina K (CTSK):** enzima secretada pelos osteoclastos e responsável por degradar a matriz de colágeno do osso. Mutações de perda de função em CTSK resultam em picnodisostose, caracterizada por falha na reabsorção adequada da matriz orgânica.
- **LEMD3:** codifica uma proteína da membrana nuclear interna que antagoniza a sinalização de TGF- β e BMP. Mutações em LEMD3 causam osteopoiquiose e osteopatia estriada, além da síndrome de Buschke–Ollendorff, em alguns casos.

Compreender e identificar essas vias é de grande importância para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas.

3. Classificação das displasias esqueléticas esclerosantes

As displasias esqueléticas esclerosantes podem ser classificadas de diferentes formas. Para os fins deste capítulo, utilizaremos de critérios clínicos, diferenciando as formas hereditárias (osteopetrose, picnodisostose e osteopoiquiose) das não hereditárias (melorreostose, osteosclerose intramedular). Porém, podemos ainda as dividir radiologicamente, agrupadas em padrões difusos/generalizados, focais/segmentares ou múltiplos/simétricos. Do ponto de vista molecular, podem ser subclassificadas conforme vias envolvidas, como defeitos na reabsorção osteoclástica, alterações da via RANK/RANKL/OPG, ativação da via MAPK ou disfunções da via TGF- β /BMP-SMAD. Por fim, a Nosologia de Distúrbios Esqueléticos Genéticos (2023) posiciona essas condições dentro do grupo dos distúrbios osteoescleróticos, organizando-as segundo os genes envolvidos e o mecanismo molecular.

4. Principais displasias esqueléticas esclerosantes: características clínicas, radiológicas e genéticas, tratamento e prognóstico

4.1. Osteopetrose

A osteopetrose é um grupo heterogêneo de distúrbios esqueléticos raros e hereditários da reabsorção óssea. Estes são decorrentes da falha do recrutamento, diferenciação ou capacidade de reabsorção dos osteoclastos. Embora o osso seja excessivamente denso, ele é frequentemente frágil e propenso a fraturas.

4.1.1. Características clínicas

A característica principal da patologia é a esclerose óssea generalizada causada por essa disfunção osteoclástica. O defeito na reabsorção leva também ao preenchimento da medula óssea por osso endocondral, reduzindo o espaço para as células hematopoiéticas. Devido às várias mutações envolvidas, pelo menos 23 descritas, a osteopetrose é geneticamente heterogênea e pode ser dividida em subtipos:

- **Osteopetrose autossômica recessiva (ARO) ou maligna infantil:** é a forma mais grave, manifestando-se na infância. Caracteriza-se por falência da medula óssea (anemia, trombocitopenia, infecções recorrentes), compressão de nervos cranianos (cegueira, surdez, paralisia facial) devido ao estreitamento dos forames ósseos, hidrocefalia e atraso no desenvolvimento. Sem tratamento, é frequentemente fatal na primeira década de vida.
- **Osteopetrose autossômica dominante (ADO) ou benigna adulta:** geralmente menos grave, com início na adolescência ou idade adulta. Muitos indivíduos são assintomáticos e o diagnóstico é incidental. As complicações podem incluir fraturas recorrentes, osteomielite (especialmente da mandíbula) e, ocasionalmente, compressão de nervos cranianos. Existem ainda dois subtipos principais: ADO tipo I (associada a mutações em LRP5) e ADO tipo II (associada a mutações em CLCN7), sendo esta última a mais comum.
- **Outras formas:** incluem osteopetrose ligada ao X e formas associadas a síndromes específicas, como a osteopetrose com acidose tubular renal.

4.1.2. Achados radiológicos típicos

Os achados radiológicos clássicos da osteopetrose, além do aumento difuso da densidade óssea, incluem a presença de áreas focais de esclerose, que se assemelham a outro osso dentro do segmento afetado, e as vértebras em “sanduíche”, que são sinais de esclerose e espessamento das placas terminais vertebrais (figura 1). Além disso, há as chamadas deformidades em “frasco de Erlenmeyer”, nas quais o alargamento das metáfises dos ossos longos se assemelha a um funil (figuras 2 e 2.1), mais frequente na ADO tipo II.

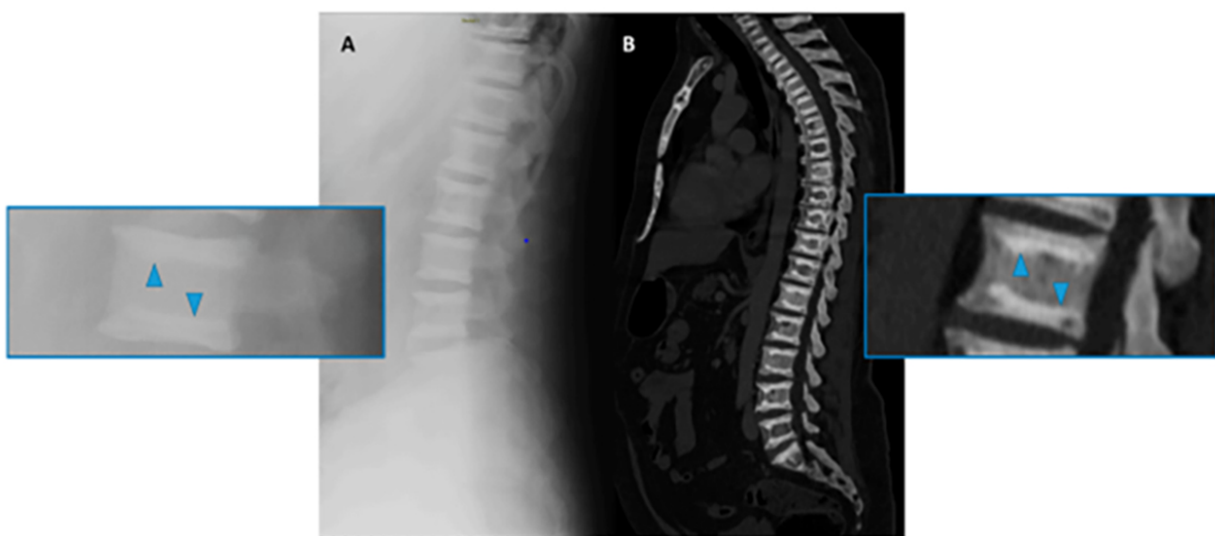


Figura 1. Radiografia e tomografia computadorizada da coluna de um homem de 50 anos com osteopetrose (tipo ADO 2). Observam-se áreas bem delimitadas de aumento da densidade óssea nas placas terminais vertebrais (setas), configurando o aspecto típico de “vértebras em sanduíche”. Fonte: *Spectrum of Skeletal Imaging Features in Osteopetrosis Inheritance Pattern and Radiological Associations*.



Figura 2. A — Radiografia convencional da coxa de uma mulher jovem saudável; B — Radiografia convencional da coxa direita com osteopetrose (tipo ARO). Observa-se alargamento metafisário com a deformidade típica em “frasco de Erlenmeyer” no fêmur distal, além de aumento difuso da densidade óssea. Também são notadas bandas alternadas metafisárias radiolúcidas e escleróticas. Fonte: *Spectrum of Skeletal Imaging Features in Osteopetrosis Inheritance Pattern and Radiological Associations*.



Figura 2.1. Radiografia de lactente com deformidade típica com alargamento metafisário. Fonte: adaptado de Radiopaedia.org. Disponível em: <https://radiopaedia.org/cases/osteopetrosis-32?lang=us>.

4.1.3. Bases genéticas

Como citado anteriormente, a osteopetrose é geneticamente variável e pode ter um padrão de herança autossômica recessiva, dominante ou ligada ao X.

Na ADO, 70% dos casos são da mutação do *CLCN7*, que codifica um antiportador Cl⁻/H⁺, o qual se expressa na “borda franjada” dos osteoclastos e é crucial para manter o potencial de membrana e a acidificação. Cita-se ainda outras mutações importantes, como *LRP5* e *PLEKHM1*. Já na ARO, além da mutação bialélica do *CLCN7*, temos mutações em genes envolvidos na função do osteoclasto: *TCIRG1*, *OSTM1*, *SNX10*, *PLEKHM1*, *CAII* e os que levam a uma deficiência da formação ou maturação — *RANKL*, *RANK*, *IKBK*.

4.1.4. Tratamento e prognóstico

O tratamento da osteopetrose depende do subtipo e da gravidade da doença. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única terapia curativa para a forma infantil maligna (ARO), especialmente se realizada precocemente. Essa terapia repõe os osteoclastos defeituosos por células precursoras saudáveis, restaurando a função de reabsorção óssea e revertendo muitas das complicações, como a falência da medula óssea e a compressão nervosa. Porém, alguns quadros clínicos com doenças neurológicas graves ou alterações em genes associados a sintomas neurodegenerativos, como as do OSTM1, têm contraindicação para o TCTH.

Além disso, tratamento de suporte e nutricional, como a ingestão adequada de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D3), tem papel importante, pois, em altas doses, essa vitamina pode estimular a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea em alguns pacientes, especialmente naqueles com deficiência de anidrase carbônica II. O manejo de complicações, como cirurgias para descompressão de nervos cranianos (óptico, auditivo), tratamento de osteomielite e manejo de fraturas também são cruciais.

4.2. Picnodisostose

Displasia esquelética rara autossômica recessiva, a picnodisostose resulta da degradação deficiente da matriz orgânica óssea devido à deficiência de catepsina K. Além de apresentar aumento da densidade óssea, ela cursa com fragilidade óssea.

4.2.1. Características clínicas

Os pacientes geralmente acometidos por essa patologia vão apresentar características dismórficas e esqueléticas, como a baixa estatura proporcional (membros curtos). Alguns, inclusive, podem ter baixos níveis de hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), alterações faciais típicas, com maxila hipoplásica, bossa frontal e biparietal, proptose ocular e ponte nasal convexa, além de anormalidades em dedos das mãos, ungueais, odontológicas e de palato.

4.2.2. Achados radiológicos

Na avaliação radiológica, além do aumento generalizado da densidade óssea, pode-se observar a persistência das fontanelas e suturas mesmo na idade adulta. A presença de reabsorção das falanges distais, denominada acro-osteólise, constitui um dos principais achados, que, em conjunto com as alterações já descritas e com o ângulo mandibular obtuso, contribui para diferenciar a picnodisostose de outras displasias esclerosantes (figura 3).

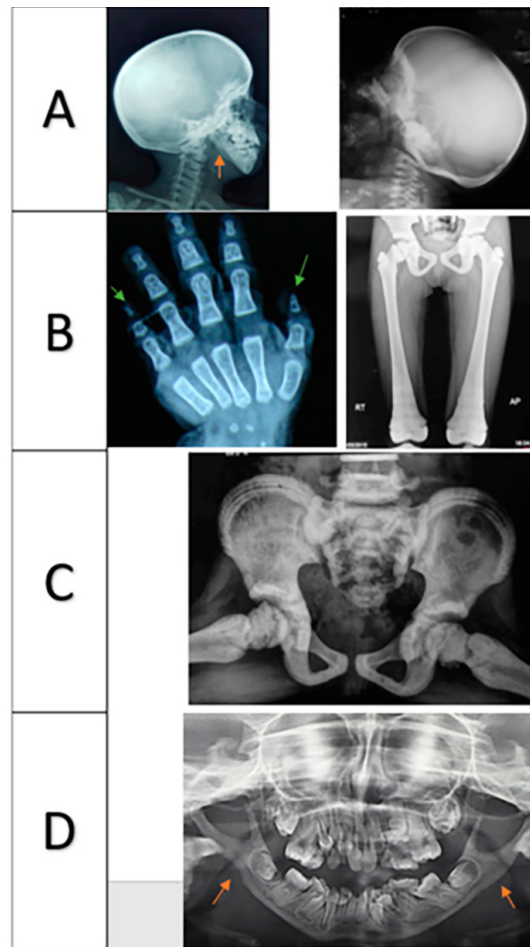


Figura 3. (A — Crânio mostrando calvária espessada, fontanela anterior aberta e ossos wormianos; as setas vermelhas indicam ângulos mandibulares retos. B e C — Aumento da densidade óssea; as setas verdes indicam acro-osteólise das falanges terminais. D — Radiografia panorâmica mostrando disposição irregular dos dentes; as setas vermelhas indicam ângulos mandibulares retos). Fonte: *Genetic and Molecular Evaluation: Reporting Three Novel Mutations and Creating Awareness of Pycnodysostosis Disease*.

4.2.3. Bases genéticas

A consanguinidade é frequentemente observada na maioria das famílias afetadas pela picnodisostose, por ser um distúrbio autossômico recessivo (AR). A fisiopatologia envolve principalmente o gene *CTSK*, que é responsável por codificar a enzima lisossômica catepsina K, essencial para a degradação da matriz óssea. Essa mutação leva à disfunção osteoclástica, em que, embora presentes, os osteoclastos são incapazes de reabsorver o osso de forma eficaz, acumulando colágeno em grandes vacúolos intracelulares.

4.2.4. Tratamento e prognóstico

O tratamento da picnodisostose é essencialmente voltado para o suporte clínico e o manejo das complicações, com destaque para os cuidados odontológicos, a correção de deformidades esqueléticas e as abordagens voltadas para a baixa estatura. O TCTH não é indicado nesses casos, uma vez que a forma clínica é mais branda, não justificando a relação risco-benefício do procedimento, além de não se mostrar eficaz frente à mutação específica associada à picnodisostose. Diferentemente da osteopetrose, a picnodisostose não leva à falência da medula óssea, e os indivíduos afetados geralmente sobrevivem até a vida adulta.

4.3. Melorreostose

A melorreostose, também conhecida como doença de Leri, em referência ao médico que a descreveu pela primeira vez, é uma displasia óssea que cursa com hiperostose cortical. Ela manifesta-se predominantemente na infância ou adolescência e apresenta maior acometimento dos ossos longos dos membros inferiores. Contudo, pode envolver outros segmentos esqueléticos e até mesmo tecidos moles adjacentes, ocasionando espessamento cutâneo, alterações fibrosas e até mesmo malformações vasculares. Na maioria dos casos, o acometimento é monostótico e unilateral, embora formas poliostóticas tenham sido descritas.

4.3.1. Características clínicas

O quadro clínico dessa patologia classicamente se apresenta com dor crônica, rigidez articular e deformidades progressivas dos membros, com limitação funcional e impacto significativo na qualidade de vida dos portadores da doença. Outras manifestações incluem discrepância no comprimento dos membros, fraqueza e atrofia muscular.

4.3.2. Achados radiológicos

O diagnóstico da melorreostose é primariamente radiográfico, com lesões irregulares, de aspecto característico de “cera derretida” nas áreas de hiperostose cortical (figura 4). O método de escolha para confirmar a doença é a cintilografia óssea, que revela hipercaptação nas regiões afetadas, o que ajuda a identificar lesões pequenas, muitas vezes não aparentes nos outros exames. A tomografia computadorizada (TC) também tem papel importante na identificação de acometimento extraósseo.



Figura 4. A — Radiografia anteroposterior do joelho de um paciente com dor localizada. Observam-se lesões escleróticas irregulares (setas) no côndilo femoral e no platô tibial medial, com aspecto de “cera derretendo” (*dripping candle wax*), típico da melorreostose. B — Tomografia computadorizada mostrando espessamento e densificação dos tecidos moles adjacentes ao compartimento femorotibial medial (asterisco), envolvendo a área do ligamento colateral medial e englobando foco de calcificação. Fonte: *Sclerosing bone dysplasias: a pictorial essay*.

4.3.3. Bases genéticas

Do ponto de vista genético, a melorreostose é causada principalmente por mosaicismos somáticos. A maioria (87%) dos casos clássicos resulta de mutações somáticas ativadoras no gene MAP2K1, que codifica a proteína MEK 1. Isso leva à hiperatividade da via de sinalização RAS-MAPK-ERK.

Mutações no KRAS (uma via relacionada) também são encontradas em uma minoria de casos. Mutações no gene LEMD 3 foram descritas em alguns casos familiares de melorreostose.

4.3.4. Tratamento e prognóstico

O tratamento da doença de Leri é desafiador e visa principalmente o alívio sintomático. A fisioterapia desempenha pilar fundamental no manejo dessa doença, com alongamentos, programas de fortalecimento muscular e técnicas de ritmo e modalidades eletroterapêuticas, como TENS (estimulação nervosa elétrica transcutânea) para preservar a mobilidade, reduzir a dor e prevenir contraturas, aumentando a qualidade de vida dos pacientes.

Do ponto de vista farmacológico, o mais comum é o uso de AINEs para controle da dor, mas bifosfonatos e denosumabe, agentes que suprimem a reabsorção óssea, também têm sido utilizados com relatos de melhora clínica e alívio algico em casos selecionados.

Os possíveis procedimentos cirúrgicos incluem alongamento de membros e excisão de lesões escleróticas. Contudo, a intervenção cirúrgica é reservada para casos com dor intratável, deformidades graves, contraturas ou limitação funcional significativa, pois a elevada taxa de recorrência das deformidades e contraturas após esses procedimentos limita a eficácia cirúrgica a longo prazo. Nesse sentido, em casos graves refratários, a ressecção radical do segmento ósseo afetado, seguida de reconstrução com prótese modular, pode ser necessária, resultando em alívio completo da dor e bom resultado funcional.

Embora benigna, seu caráter crônico e progressivo possui alta morbidade, pois causa dor significativa e deformidades que requerem diversas intervenções.

4.4. Osteopoiquiose

A osteopoiquiose, também conhecida como “doença dos ossos manchados” é uma displasia óssea benigna, caracterizada por focos de condensação óssea disseminados, causados por uma falha na reabsorção do osso esponjoso secundário. A osteopoiquiose pode estar associada à síndrome de Buschke-Ollendorff (dermato osteopoiquiose), que apresenta alterações cutâneas, como nevo de tecido conjuntivo, associadas às deformações ósseas. Também pode coexistir com a melorreostose em síndromes de sobreposição.

4.4.1. Características clínicas

O quadro clínico dessa patologia costuma ser silencioso, sendo o diagnóstico quase sempre incidental em exames de imagem. Alguns casos podem apresentar dor leve nas articulações.

4.4.2. Achados radiológicos

O diagnóstico da osteopoiquiose é primariamente radiográfico, com múltiplos pequenos focos escleróticos arredondados, hiperdensos, simétricos, geralmente nas metáfises e epífises dos ossos longos. Os locais frequentemente afetados incluem ossos do tarso,

carpo, falanges, metacarpos e ossos pélvicos (figuras 5 e 6). À cintilografia óssea, as lesões geralmente não apresentam captação, o que ajuda a diferenciar a osteopoiquilose da melorreostose.

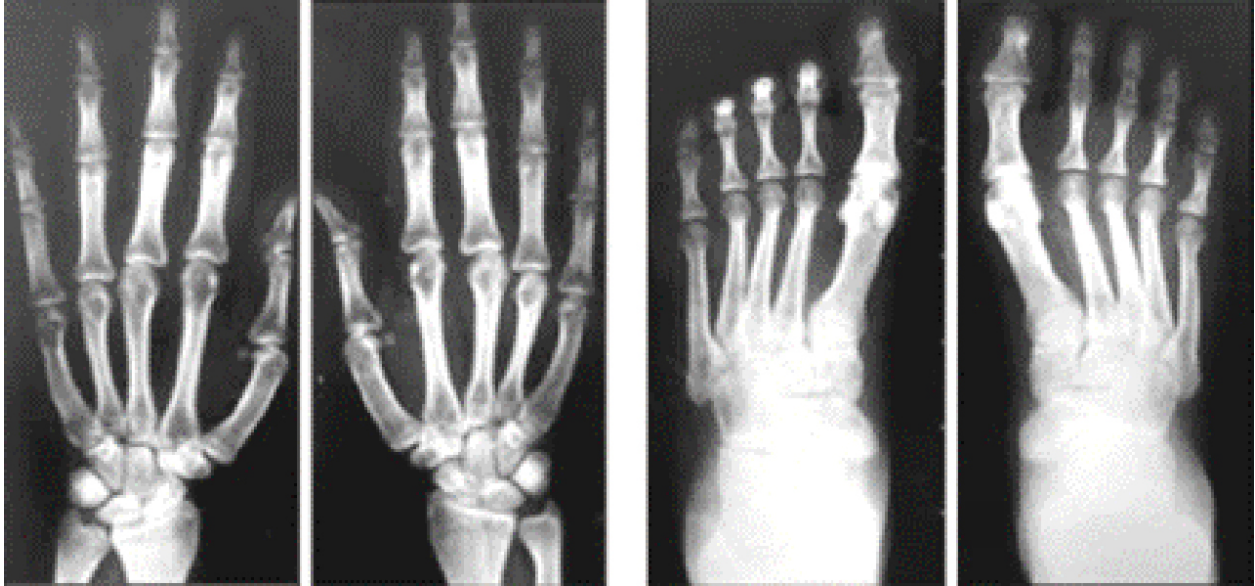


Figura 5. Radiografias de mãos e pés mostrando pequeno número de lesões osteoblásticas, pequenas e arredondadas, achados na osteopoiquilose. Fonte: *Osteopoiquilosis: a case report and review of the literature*.

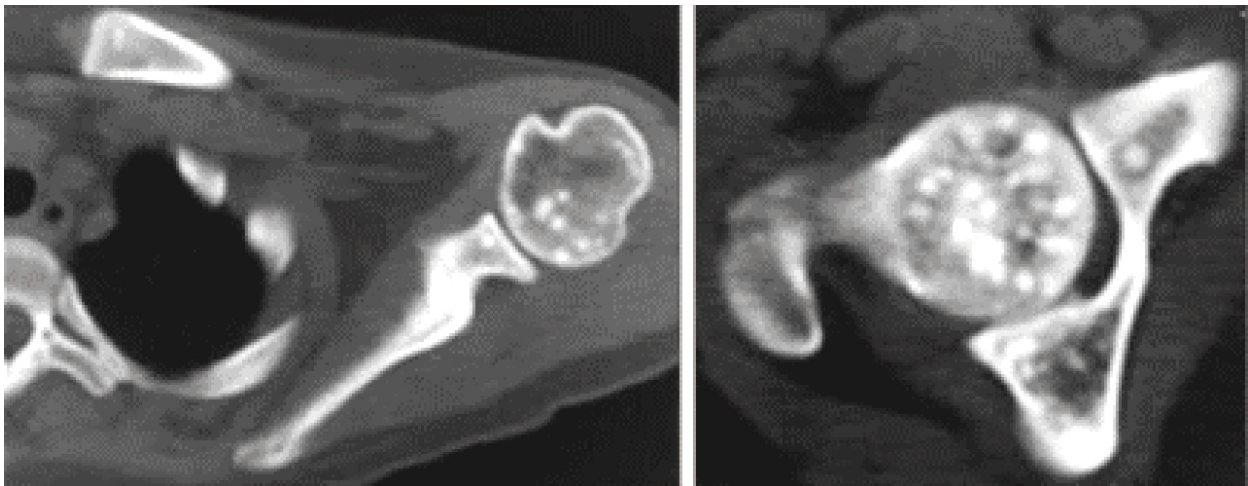


Figura 6. Tomografias computadorizadas do ombro esquerdo e quadril direito mostrando múltiplas lesões arredondadas, no úmero, omoplata, clavícula, fêmur e região periacetabular. Fonte: *Osteopoiquilosis: a case report and review of the literature*.

4.4.3. Bases genéticas

Essa patologia possui característica hereditária autossômica dominante. O principal gene envolvido é o LEMD 3, o qual codifica a proteína MAN1, uma proteína da membrana nuclear que inibe as vias de sinalização TGF- β e BMP, como citado anteriormente. A mutação nesse gene também é relacionada a outras displasias escleróticas.

4.4.4. Tratamento e prognóstico

Devido ao seu curso normalmente assintomático e benigno, a osteopoiquilose não requer tratamento e possui excelente prognóstico. Todavia, se a dor articular leve estiver presente, analgésicos e AINEs podem ser utilizados.

4.5. Osteopatia estriada

A osteopatia estriada (OS) é uma displasia esclerosante caracterizada por um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, resultando em alterações esqueléticas típicas, frequentemente detectadas em exames de imagem. Pode estar associada à esclerose craniana (OS-CS) de forma bem mais agressiva.

4.5.1. Características clínicas

A OS costuma apresentar-se como condição benigna, assintomática. Já a OS-CS é mais grave e costuma ser letal em homens portadores devido a defeitos cardíacos graves e/ou malformações gastrointestinais. Nas mulheres, o quadro pode cursar com macrocefalia, fenda palatina, perda auditiva e deficiência intelectual leve. Características faciais podem incluir bossa frontal, hipertelorismo e ponte nasal deprimida.

4.5.2. Achados radiológicos

Em relação aos achados radiológicos, o aspecto clássico é caracterizado por estrias escleróticas longitudinais densas (figura 7), encontradas principalmente nas diáfises e metáfises dos ossos longos, correndo paralelas ao eixo longo do osso. Nos ossos ilíacos, as estriações podem ter uma aparência “em leque”. Na forma OS-CS encontra-se também esclerose craniana.

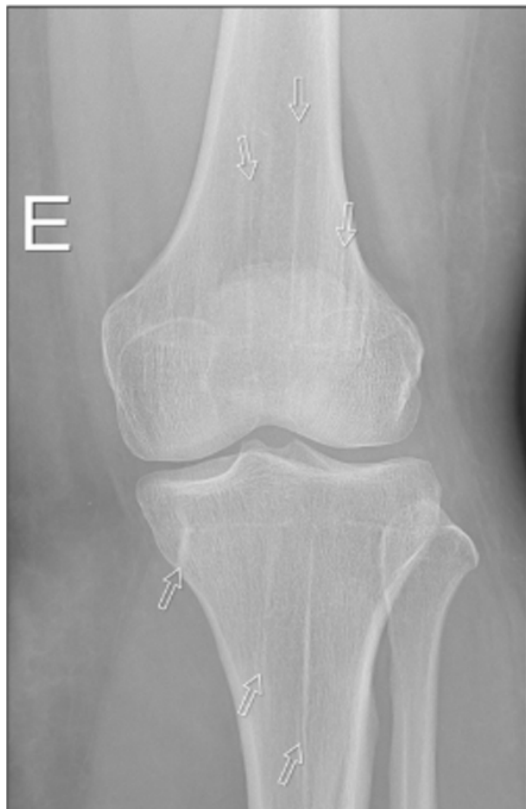


Figura 7. Radiografia do joelho esquerdo de um paciente de 25 anos com história de trauma por atropelamento. Observam-se estriações radiopacas verticais na medula óssea do fêmur distal e da tíbia proximal, sem outras alterações na medula ou no córtex ósseo. Fonte: *Sclerosing bone dysplasias: a pictorial essay*.

4.5.3. Bases genéticas

A forma OS-CS é um distúrbio autossômico dominante ligado ao cromossomo X, que se relaciona com mutações de perda de função no gene FAM123B (também conhecido como WTX ou AMER1). Esse gene atua como repressor da via de sinalização WNT canônica, o que leva ao acúmulo de beta-catenina intracelular, resultando em formação óssea excessiva (hiperativa periosteal), sobretudo de origem periosteal, o que explica o padrão de estriações escleróticas observado radiologicamente.

4.5.4. Tratamento e prognóstico

O manejo dessa patologia é sintomático e multidisciplinar. A descompressão cirúrgica pode ser necessária nos casos de comprometimento de nervos cranianos, associada à fisioterapia para o controle de complicações musculoesqueléticas.

Infelizmente, possui prognóstico reservado para homens, sendo frequentemente letal.

4.6. Esclerose diafisária múltipla (doença de Ribbing)

Embora descrita como entidade distinta, a esclerose diafisária múltipla, também conhecida como doença de Ribbing, é frequentemente agrupada na literatura com a displasia diafisária progressiva (doença de Camurati-Engelmann — CED), com a qual compartilha aspectos clínicos e radiográficos.

4.6.1. Características clínicas

O quadro clínico da doença de Ribbing é caracterizado por dor crônica de padrão mecânico nas diáfises dos ossos longos. De progressão lenta e início na vida adulta, é uma condição de diagnóstico de exclusão, muitas vezes comparada à esclerose intramedular, uma condição não hereditária.

4.6.2. Achados radiológicos

Os achados de imagem incluem espessamento cortical periosteal e endosteal das diáfises dos ossos longos (figura 8), podendo levar ao estreitamento dos canais medulares. As epífises são poupadas. Como supracitado, o principal diferencial radiográfico é com a CED, que, todavia, apresenta alargamento fusiforme dos ossos longos e envolvimento craniano, ausentes na Ribbing.

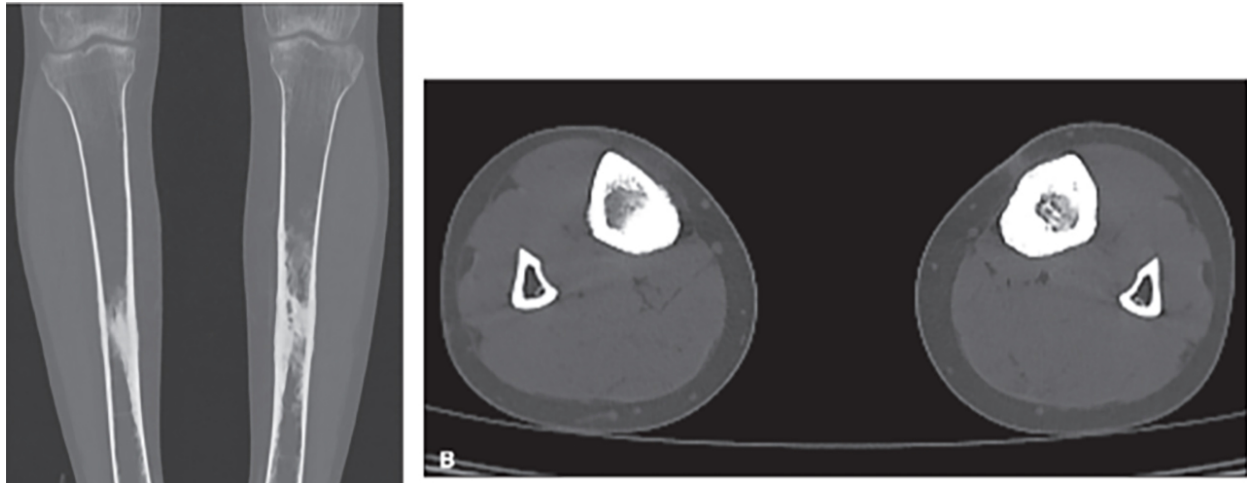


Figura 8. A e B — Cortes coronais e axiais de tomografia computadorizada dos membros inferiores de um paciente de 35 anos com dor crônica na face anterior da tíbia. Nota-se espessamento do osso cortical, envolvendo as superfícies periosteal e endosteal, além de esclerose do canal medular no terço médio das tíbias bilaterais. As alterações determinam o estreitamento do canal medular. Fonte: *Sclerosing bone dysplasias: a pictorial essay*.

4.6.3. Bases genéticas

A doença de Ribbing é descrita como hereditária, embora sem um gene causal confirmado. Em contrapartida, a CED possui herança autossômica dominante e está relacionada a mutações no gene TGF-B1, que codifica o fator de crescimento transformador beta-1.

4.6.4. Tratamento e prognóstico

O tratamento é baseado em alívio sintomático da dor, com corticoides ou AINEs. Possui bom prognóstico, tendo em vista seu caráter benigno.

4.7. Displasia diafisária progressiva (doença de Camurati-Engelmann)

A displasia diafisária progressiva (DDP), também conhecida como doença de Camurati-Engelmann (DCE), é caracterizada por aumento da densidade óssea, predominantemente nas diáfises dos ossos longos.

4.7.1. Características clínicas

A DDP geralmente se manifesta na infância, cursando com dor em membros inferiores, fraqueza e fadiga muscular, atrofia dos músculos dos membros e rigidez articular. Alterações cranianas também são frequentes, decorrentes de hiperostose craniana, podendo resultar em macrocefalia e compressão de nervos cranianos, com consequente paralisia.

4.7.2. Achados radiológicos

A principal característica radiográfica dessa patologia é a hiperostose cortical irregular, resultante do espessamento periosteal e endosteal simétrico das diáfises, acometendo principalmente o fêmur e a tíbia (figura 9). As metáfises e epífises são tipicamente poupadas, e podem ser observadas alterações cranianas, como a esclerose da base do crânio.

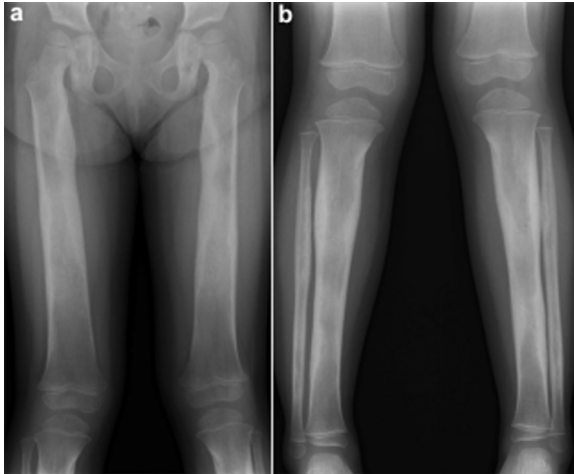


Figura 9. A e B — Menina de 3 anos com displasia diafisária (doença de Camurati-Engelmann). As radiografias mostram espessamento cortical com estreitamento medular dos ossos longos. Fonte: *A primer on skeletal dysplasias*.

4.7.3. Bases genéticas

Essa patologia possui padrão autossômico dominante. No caso da DDP, o que ocorre é uma mutação no gene que codifica o fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1), o que leva à hiperativação da via de sinalização TGF, aumentando a formação óssea. Isso explica por que do padrão diafisário, uma vez que é onde a ação osteoblástica é menos contrabalanceada pela osteoclástica.

4.7.4. Tratamento e prognóstico

O tratamento da DCE é principalmente sintomático, com analgésicos para a dor e, em alguns casos, corticosteroides para reduzir a inflamação. A cirurgia pode ser necessária para descompressão nervosa em casos de compressão de nervos cranianos. O prognóstico é variável, mas a doença geralmente não é fatal, embora possa levar à morbidade significativa devido à dor crônica e a complicações neurológicas.

5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico das displasias esqueléticas esclerosantes é desafiador devido à heterogeneidade e à sobreposição de características clínicas e radiográficas entre as diferentes patologias desse grupo de doenças. Nesse sentido, também é fundamental distinguir essas condições de outras causas de osteosclerose de origem metabólica, neoplásica ou secundária.

Um dos principais diagnósticos diferenciais em adultos, especialmente na presença de lesões escleróticas multifocais, são as metástases osteoblásticas. Estas costumam apresentar padrão infiltrativo, podendo associar-se à erosão cortical e ao envolvimento de partes moles. Entre os tumores primários mais frequentemente associados destaca-se o adenocarcinoma de próstata.

Outra patologia que merece destaque é a esclerose tuberosa, tendo em vista que lesões ósseas escleróticas são o terceiro achado de imagem mais comum dessa doença. Ela é caracterizada por focos escleróticos medulares, semelhantes a ilhas ósseas, geralmente localizados nos corpos vertebrais e elementos posteriores da coluna. A cintilografia óssea tipicamente demonstra ausência de captação, o que auxilia na diferenciação de metástases e melorreostose.

A osteodistrofia renal também pode ser um diagnóstico diferencial, pois apresenta um padrão de osteosclerose difusa com aumento da radiodensidade da medula óssea

e predisposição a fraturas patológicas. Já a doença de Paget óssea é uma condição crônica com alto turnover ósseo, que se caracteriza por uma fase inicial lítica seguida por formação óssea desordenada, marcada por trabéculas grosseiras e focos de esclerose óssea. Deve ser levada em consideração a depender do contexto e perfil do paciente, tendo em vista que acomete mais os idosos.

6. Papel da imagem e da genética no diagnóstico diferencial

Tendo em vista que o diagnóstico da maioria das SBDs é primariamente radiológico e baseia-se no reconhecimento de padrões nas imagens, os exames de imagem também são cruciais na esfera dos diagnósticos diferenciais. A saber, as lesões de osteopoiquiose são tipicamente simétricas e “frias” na cintilografia, diferentemente de muitas metástases osteoblásticas.

A análise genética tornou-se ferramenta essencial no manejo dessas condições, oferecendo informações diagnósticas e prognósticas importantes. A saber, a identificação de mutações no MAP2K1, por exemplo, confirma a melorreostose clássica. Enquanto mutações no CLCN7 podem causar tanto ADO quanto ARO, e a distinção tem implicações prognósticas. Assim, o teste genético, usando técnicas como o sequenciamento do exoma, é recomendado assim que a suspeita radiográfica for levantada.

7. Conclusão

As displasias esqueléticas esclerosantes constituem um grupo raro e heterogêneo de distúrbios ósseos, caracterizados pelo aumento anormal da densidade óssea com uma clínica vasta, que varia desde formas assintomáticas, como a osteopoiquiose, até doenças graves e potencialmente fatais, como a osteopetrose autossômica recessiva maligna e a osteopatia estriada com esclerose craniana em homens.

O diagnóstico primordialmente é radiográfico para a maioria delas, porém faz-se necessário diagnóstico mais preciso e precoce, que vem sendo cada vez mais aprimorado pela integração da análise molecular. A identificação das mutações genéticas aprofunda a compreensão da patogênese, auxilia na estratificação prognóstica e abre caminhos para terapias direcionadas.

O tratamento, em sua maioria, permanece sintomático e voltado para melhora da qualidade de vida. Assim, mesmo que terapias específicas já estejam disponíveis em alguns contextos, como o TCTH, que é capaz de modificar positivamente a história natural das formas graves de osteopetrose, a ausência de terapias específicas para a maioria das displasias e as altas taxas de recorrência cirúrgica em condições como a melorreostose evidenciam a necessidade de mais pesquisas na área.

A investigação contínua de genes ainda não identificados em pacientes com displasias esclerosantes de etiologia indefinida é essencial, especialmente por meio de técnicas de sequenciamento genético e biologia molecular, visto que as mutações conhecidas até o momento não explicam toda a variabilidade clínica observada. Além disso, a compreensão dos mecanismos patogênicos e da função dos genes envolvidos nessas patologias é necessária para o desenvolvimento de terapias direcionadas. Para isso, são fundamentais estudos longitudinais de alta qualidade, tanto para definir a história natural dessas doenças, quanto para avaliar novas estratégias terapêuticas.

O prognóstico e o acompanhamento a longo prazo variam de acordo com a forma clínica

e o subtipo genético, exigindo seguimento individualizado. Fica evidente, no entanto, que a complexidade dessas doenças requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo ortopedistas, fisioterapeutas, especialistas em dor, neurologistas, geneticistas e outros profissionais, com foco na prevenção e no manejo das complicações secundárias, como neuropatias compressivas, em busca do melhor convívio possível dos pacientes com a sua doença.

8. Referências

- Handa A, Nishimura G, Zhan MX, Bennett LD, El-Khoury Y. A primer on skeletal dysplasias. *Japanese Journal of radiology*. 2022; 40:245-261.
- Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(6):707-723.
- Bergen DJM, Maurizi A, Formosa MM, McDonald GLK, El-Gazzar A, Hassan N, *et al*. High bone mass disorders: new insights from connecting the clinic and the bench. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023;38(2):229–247.
- Deshmukh NS, Phansopkar P. Melorheostosis: a systematic review of clinical manifestations, diagnostic challenges, therapeutic strategies, and physiotherapeutic interventions. *Cureus*. 2025;17(3):e80407.
- Chen X, Wang Z, Fu W, Wei Z, Gu J, Wang C, *et al*. Metabolomics study of osteopetrosis caused by CLCN7 mutation reveals novel pathway and potential biomarkers. *Front. Endocrinol*. 2025 15:1418932.
- Amr KS, El-Bassyouni HT, Hady SA, Mostafa, MI, Mehrez, MI, Coviello, D, *et al*. Genetic and Molecular Evaluation: Reporting Three Novel Mutations and Creating Awareness of Pycnodysostosis Disease. *Genes* 2021, 12, 1552.
- Spinnato P, Pedrini E, Petrera MR, Zarantonello P, Trisolino G, Sangiorgi L, *et al*. Spectrum of Skeletal Imaging Features in Osteopetrosis: Inheritance Pattern and Radiological Associations. *Genes* 2022, 13, 1965.
- Giardullo L, Altomare A, Rotondo C, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast dysfunction in non-hereditary sclerosing bone diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):7980.
- Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, *et al*. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9):3111–3123.
- Iordache S, Cursaru A, Serban B, Costache M, Spiridonica R, Cretu B, *et al*. Melorheostosis: A Review of the Literature and a Case Report. *Medicina* 2023, 59, 869.
- Galdino VAC, Martins MM, Marcos VN, Gonçalves GF, Dias RG, Mileti DR. Sclerosing bone dysplasias: a pictorial essay. *Radiol Bras*. 2024;57:e20240058en.
- Bhattacharyya T. Unraveling melorheostosis: insights into clinical features, diagnosis, and treatment. *JBMR Plus*, 2024, 9, ziae163.
- Nadyrshina DD, Khusainova RI. Clinical, genetic aspects and molecular pathogenesis of osteopetrosis. *Revista Vavilov de Genética e Melhoramento*. 2023;27(4):383-392.

- Appelman-Dijkstra N, Lierop AV, Papapoulos S. Gene Reviews. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. eds. SOST-related sclerosing bone dysplasias. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002 Jun 4 [updated 2024 Aug 1].
- Radiopaedia. Osteopetrosis 32 [Internet]. Radiopaedia.org; c2025 [citado 2025 out 14]. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/osteopetrosis-32?lang=us>.
- Carvalho ACP, Beze RS, Picinini SE. Osteopoiquilose: apresentação de um caso e revisão da literatura. Radiol Bras. 2002;35(3):191–192.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. As displasias esqueléticas esclerosantes caracterizam-se por aumento da densidade óssea, porém com mecanismos fisiopatológicos distintos. Assinale a alternativa correta:

- a) O aumento da densidade óssea nessas doenças decorre exclusivamente de hiperatividade osteoblástica.
- b) A osteopetrose resulta principalmente de falha na formação da matriz óssea pelos osteoblastos.
- c) Defeitos na reabsorção osteoclástica podem gerar osso denso, porém estruturalmente frágil.
- d) A alta densidade óssea nessas displasias está sempre associada a baixo risco de fraturas.

2. Uma criança apresenta aumento difuso da densidade óssea, vértebras em “sanduíche”, deformidade metafisária em “frasco de Erlenmeyer” e história de anemia e compressão de nervos cranianos. O mecanismo fisiopatológico mais provável envolve:

- a) Ativação da via Wnt/ β -catenina por mutações em LRP5.
- b) Defeito da acidificação da lacuna de Howship por disfunção osteoclástica.
- c) Mutação somática ativadora da via MAPK.
- d) Falha na degradação da matriz orgânica por deficiência de catepsina K.

3. Em relação à diferenciação entre melorreostose e osteopoiquilose, assinale a alternativa correta:

- a) Ambas apresentam lesões simétricas e ausência de captação à cintilografia óssea.
- b) A melorreostose é hereditária autossômica dominante associada a mutações em LEMD3.
- c) A osteopoiquilose cursa com dor intensa e deformidades progressivas dos membros.
- d) A melorreostose apresenta padrão radiológico de hiperostose cortical em “cera derretida”.

CAPÍTULO 22

Abordagem não farmacológica na fragilidade óssea em pediatria

Thatyana Granato de Andrade

1. Introdução

No contexto da fragilidade óssea em pediatria, o fisioterapeuta encontra basicamente dois grupos de crianças atípicas:

- As crianças com patologias que afetam primariamente o osso (osteogênese imperfeita, acondroplasia, displasias ósseas, entre outros);
- As crianças com patologias e condições neurológicas que afetam o osso como consequência, ao longo da infância, devido às diferenças na mobilidade, tração muscular e impacto (por exemplo, condições neurológicas, como a paralisia cerebral, e as lesões encefálicas adquiridas na infância).

2. Contexto da criança atípica

As crianças atípicas movimentam-se menos e muitas vezes não vivenciam todas as etapas do desenvolvimento motor. Grande parte delas apresenta vivência tardia ou inexistente da postura em pé. Entre as crianças não deambuladoras há um risco aumentado de alteração na massa óssea e fraturas.

As famílias, por sua vez, acabam direcionando seus esforços às terapias e muitas vezes observamos perda precoce do seguimento pediátrico, focando apenas nos aspectos da reabilitação e menos nas questões clínicas. É comum que esses pacientes cheguem à adolescência com acompanhamento de reabilitação (fisiatria, ortopedia), mas sem acompanhamento pediátrico ou nutricional. O aspecto nutricional pode ser prejudicado pelas questões sensoriais ou de seletividade alimentar, comuns a essa população. E isso, aliado à ausência de acompanhamento e suplementação, piora o quadro ósseo, colocando o paciente em risco durante as terapias. Precisamos considerar também que muitas dessas crianças tomam medicações anticonvulsivantes e são pouco expostas à luz solar.

Além disso, são pacientes que passam por cirurgias ósseas que podem ser de grande porte, abrangendo diversas articulações em membros superiores e inferiores. Essas intervenções demandam longos períodos de imobilização em ossos que já são frágeis e porosos, e que necessitarão de reabilitação em seguida.

A literatura nos traz que a expectativa de vida da população atípica tem se aproximado cada vez mais à da população típica, especialmente para os pacientes com bom nível de mobilidade (deambuladores com ou sem aditamentos). É esperado um declínio funcional na vida adulta, proporcional ao seu comprometimento motor. Porém, em termos de composição corporal, observa-se diminuição na densidade mineral óssea, no trofismo muscular e aumento importante no tecido adiposo visceral, fazendo com que o adulto jovem com deficiência possa ter desempenho funcional similar ao de um idoso típico.

Esse alto risco de fragilidade óssea e sarcopenia precisa ser observado pelo fisioterapeuta para a definição e segurança em suas condutas.

3. Abordagem da fisioterapia

A abordagem da fisioterapia na fragilidade óssea segue os seguintes pilares:

3.1. Ortostatismo precoce — Programas de ortostatismo assistido

A criança precisa vivenciar a postura em pé a partir de 9 ou 10 meses de idade, o que corresponde ao início da postura em pé no bebê típico. O posicionamento em pé pode ser feito com diversos equipamentos de ortostatismo assistido, como prancha ortostática e parapodium, em uma dose de 4 a 7 horas semanais (aproximadamente 60 minutos ao dia). Devem ser utilizadas órteses para melhor alinhamento durante a descarga de peso, se necessário. Em caso de subluxação dos quadris ou pós-cirúrgico, é necessária a liberação médica.

Entre os efeitos positivos, observamos: aumento da massa mineral óssea, aumento na estabilidade articular de quadril, melhora nas amplitudes de movimento de quadris, joelhos e tornozelos, alívio de pressão, efeitos na diminuição do tônus, efeitos no alerta/autoestima/contato com seus pares e melhora no funcionamento gastrointestinal.



Figuras 1 e 2. Equipamentos para ortostatismo assistido. Fonte: arquivo pessoal da autora.

3.2. Treino de força

O fortalecimento muscular com as devidas adaptações necessárias já está bem estabelecido na literatura desde o fim da década de 1990 e início dos anos 2000.

Não é necessário que seja feito com equipamentos ou em ambiente de academia. Podem ser utilizados equipamentos simples e de baixo custo (caneleiras, rolos, bolas, a própria mão do terapeuta). Também é possível utilizar técnicas como o pilates adaptado. Seja qual for a abordagem, adicionamos a carga adequada e proporcional ao quadro clínico da criança.

É importante ressaltar que, na vigência de fragilidade óssea, o terapeuta precisa observar as alavancas ósseas e o risco de fratura. Para isso, o conhecimento da biomecânica é essencial. Uma adaptação comum é utilizar caneleiras próximas à articulação dos joelhos e não nos tornozelos para diminuir o braço de alavanca na tíbia e fíbula do paciente.



Figuras 3 e 4. Fortalecimento muscular com pilates adaptado. Fonte: arquivo pessoal da autora.

Podemos utilizar recursos que insiram o fortalecimento muscular no dia a dia, como bicicleta ou triciclo adaptado.



Figura 5. Triciclo adaptado. Fonte: arquivo pessoal da autora.

3.3. Pós-cirúrgico

Após a realização de cirurgia ortopédica, preconiza-se o início precoce da fisioterapia, com orientações de posicionamento e mobilização à família. O ortostatismo e o retorno ao treino de marcha devem começar assim que liberados pelo médico.

3.3.1. Deslocamento e treino de marcha

Quando possível, o estímulo ao deslocamento deve ser um dos principais focos de atuação do fisioterapeuta. É importante destacar que toda forma de deslocamento importa e é movimento; então, se não for por meio da troca de passos, cabe a nós oferecer outras formas de deslocamento para a criança. A exploração do ambiente é importante inclusive para a construção de aspectos cognitivos e sociais, não podendo ser negligenciada.

Durante as terapias, a criança treinará seu deslocamento em curtas e longas distâncias. Seja por meio do arrastar, engatinhar ou com uso de equipamentos como *skate* adaptado ou “motoquinhas”, até chegar à troca de passos com apoio (andadores com diferentes níveis de suporte) ou sem apoio.

Hoje a tecnologia permite o uso de diferentes recursos para o treino de marcha, como esteiras com suporte parcial do peso corporal e a robótica, que além de suporte de peso, oferece auxílio à troca dos passos e informações sobre os parâmetros da marcha em tempo real. Infelizmente, muitos desses recursos ainda não estão disponíveis de forma ampla para a população brasileira, mas o fisioterapeuta pode adaptar o treino à realidade de seu paciente com recursos de baixo custo.

3.3.2. Adequação postural em cadeira de rodas

Para as crianças que necessitam de cadeira de rodas para deslocamento em curtas ou longas distâncias, a adaptação da cadeira é essencial para favorecer uma postura sentada confortável e biomecanicamente alinhada. Assim, evitamos deformidades e permitimos que os músculos estejam em situação favorável para gerar força.



Figura 6. Criança com diagnóstico de osteogênese imperfeita. Treino de marcha com órtese longa e andador adaptado de baixo custo, em madeira. Fonte: arquivo pessoal da autora.

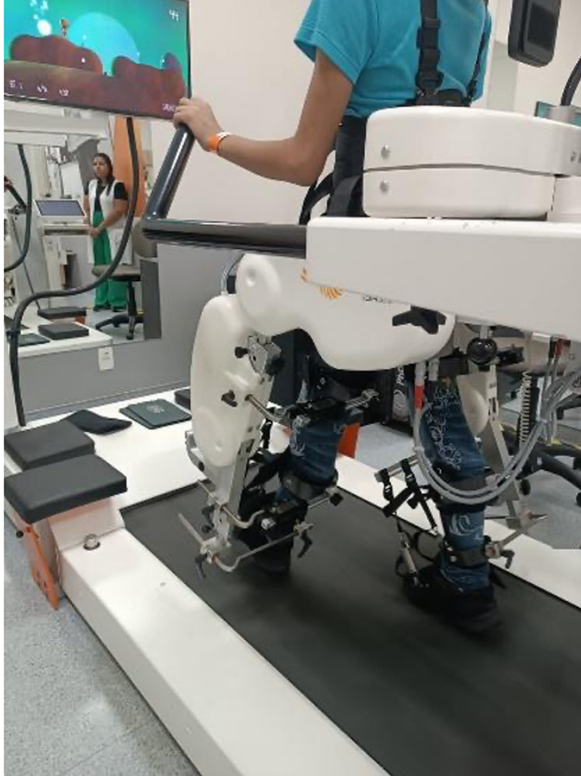


Figura 7. Marcha robótica. Fonte: arquivo pessoal da autora.

4. Observação do acompanhamento clínico da criança

É necessário discutir o caso da criança com fragilidade óssea com a equipe médica a fim de garantir a segurança nos manuseios em terapia. É importante observar atentamente os aspectos nutricionais, especialmente para as crianças que realizam protocolos intensivos, levando em consideração o alto gasto energético dessa população.

5. Equipe multiprofissional

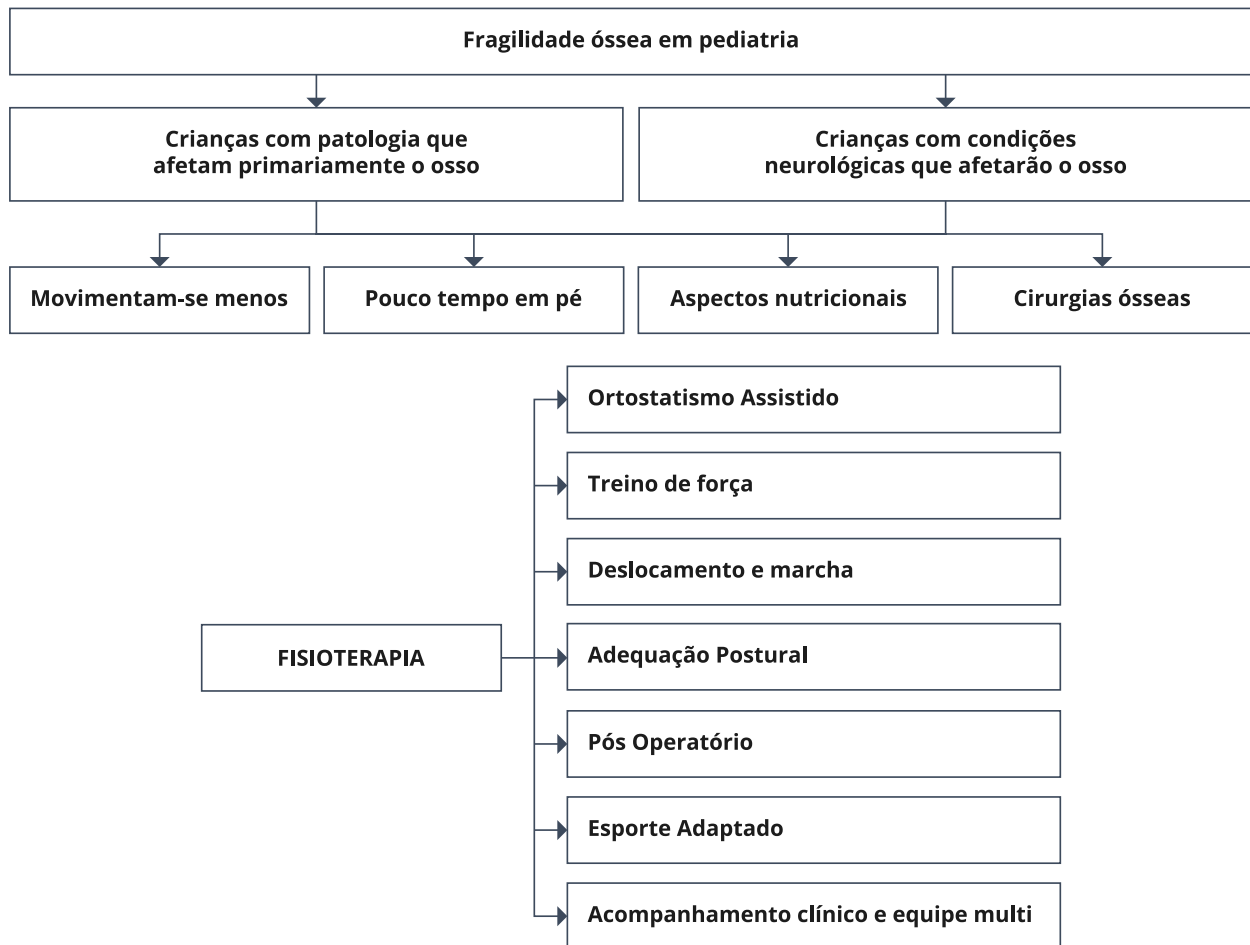
Lembramos que a fisioterapia não trabalha sozinha no atendimento à criança com fragilidade óssea. A terapia ocupacional atua em conjunto, com enfoque no aumento da participação nas atividades de vida diária e na vida escolar.

6. Encaminhamento ao esporte adaptado

Para a população atípica, manter-se ativo é tarefa obrigatória. O esporte adaptado tem papel essencial em manter essa criança fora do sedentarismo ao longo de toda a vida, conservando a saúde óssea e reduzindo o risco de fraturas.

Atualmente, temos no Brasil muitas associações que oferecem esporte adaptado de forma ampla e gratuita. É importante que a criança goste da modalidade para garantir a adesão aos treinos e a permanência no esporte.

7. Fluxograma



Fonte: elaborado pela autora.

8. Referências

- Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, Palisano RJ, Walter SD, Avery L, Russell DJ. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Apr;51(4):295-302. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03196.x. PMID: 19391185.
- Peterson MD, Zhang P, Haapala HJ, Wang SC, Hurvitz EA. Greater Adipose Tissue Distribution and Diminished Spinal Musculoskeletal Density in Adults With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Oct;96(10):1828-33. doi: 10.1016/j.apmr.2015.06.007. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26140740; PMCID: PMC4601929.
- Paleg GS, Smith BA, Glickman LB. Systematic review and evidence-based clinical recommendations for dosing of pediatric supported standing programs. *Pediatr Phys Ther*. 2013 Fall;25(3):232-47. doi: 10.1097/PEP.0b013e318299d5e7. PMID: 23797394.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. São fatores que favorecem a fragilidade óssea na criança atípica:

- a) Diminuição de mobilidade, atraso para aquisição da postura em pé, questões sensoriais que prejudicam a alimentação.
- b) Aquisição da postura em pé próxima a 1 ano de idade, pouca mobilidade, uso de órteses.
- c) Deslocamento por meio do arrastar e engatinhar, atraso para aquisição da postura em pé.
- d) Participação em programas de ortostase assistida e uso de órteses.

2. Sobre os programas de ortostatismo assistido, a literatura preconiza:

- a) Para iniciar um programa de ortostatismo, a criança precisa ter adquirido todas as etapas motoras prévias.
- b) A idade para início é a partir de 18 meses de idade.
- c) A idade para início é entre 9 e 10 meses, com dosagem de 3 horas por dia.
- d) A idade para início é entre 9 e 10 meses, com dosagem de aproximadamente 1 hora por dia.

3. Assinale a alternativa INCORRETA:

- a) O treino de força em fisioterapia pediátrica tem bases bem estabelecidas na literatura.
- b) O treino de força, a depender da patologia, não deve ser realizado, pois pode piorar a condição muscular de crianças com patologias neurológicas.
- c) O treino de força não necessita de aparelhos e pode ser feito com equipamentos de baixo custo.
- d) O fisioterapeuta deve tomar cuidado com os braços de alavanca durante o treino de força.

UNIDADE 5

DISPLASIAS ESQUELÉTICAS E CUIDADO INTEGRAL NAS
DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS PEDIÁTRICAS

CAPÍTULO 23

Displasias esqueléticas: como suspeitar e abordar?

Guido de Paula Colares Neto

1. Introdução

As displasias esqueléticas constituem um grupo de condições genéticas que comprometem o desenvolvimento, a diferenciação ou o equilíbrio entre cartilagem e osso, resultando em anormalidades do esqueleto. Embora sejam consideradas raras quando analisadas individualmente, em conjunto ocorrem com prevalência estimada de 1 para cada 3.000 a 5.000 nascidos vivos, representando aproximadamente 5% de todas más-formações congênitas.

Diante dessa ampla diversidade de apresentações clínicas, o principal desafio para o profissional de saúde é reconhecer tanto as formas graves e evidentes, caracterizadas por deformidades ósseas marcantes, quanto as formas mais sutis, nas quais as alterações esqueléticas podem passar despercebidas. Essa percepção clínica é fundamental para direcionar adequadamente a avaliação diagnóstica e a conduta terapêutica.

2. Bases fisiológicas da formação e crescimento ósseo

O esqueleto humano é composto por duas partes principais: o esqueleto axial, que inclui o crânio, a coluna vertebral, a caixa torácica e os ossículos do ouvido interno; e o esqueleto apendicular, formado pelas cinturas escapular e pélvica, além dos ossos longos dos membros superiores e inferiores, como úmero, rádio, ulna, fêmur, tíbia e ossos das mãos e dos pés.

O desenvolvimento ósseo embrionário varia conforme o tipo de osso a ser formado. A ossificação intramembranosa origina os ossos planos e irregulares, como os parietais e occipitais, por meio da diferenciação direta de células mesenquimais em osteoblastos, responsáveis pela produção da matriz óssea. Já a ossificação endocondral, responsável pela formação dos ossos longos e curtos, como fêmur, tíbia e úmero, ocorre a partir da diferenciação das células mesenquimais em condrócitos, que formam uma matriz cartilaginosa progressivamente substituída por tecido ósseo.

Nos ossos longos distinguem-se quatro regiões principais: a epífise, que corresponde às extremidades articulares; a placa de crescimento ou fise, composta por cartilagem responsável pelo crescimento longitudinal; a metáfise, que conecta a epífise à diáfise; e a diáfise, que constitui a porção central do osso. Dentro da placa de crescimento, os condrócitos organizam-se em zonas funcionais sucessivas, representando as etapas do crescimento ósseo longitudinal: repouso, multiplicação (zona proliferativa), hipertrofia (zona hipertrófica) e, por fim, apoptose (morte celular programada).

A regulação da ossificação endocondral depende da interação entre múltiplos genes, como *SOX9* (*SRY-box transcription factor 9*), *COL2A1* (*Collagen type II alpha 1 chain*), *RUNX2* (*RUNX family transcription factor 2*), *FGFR3* (*Fibroblast growth factor receptor 3*), *IHH* (*Indian hedgehog signaling molecule*) e *COL10A1* (*Collagen type X alpha 1 chain*), que controlam a atividade celular nas diferentes zonas da placa de crescimento. Além disso, fatores hormonais e humorais, como GH (hormônio do crescimento), IGF-1 (*Insulin-like Growth*

Factor 1), PTH (paratormônio), E2 (estrogênio) e citocinas, modulam a proliferação e a maturação dos condrócitos, coordenando o equilíbrio entre crescimento e mineralização.

Após a apoptose dos condrócitos na fise, ocorre a invasão de osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos, que participam do remodelamento ósseo. Os osteoblastos depositam uma matriz orgânica rica em colágeno tipo I, a qual se mineraliza pela deposição de cristais de hidroxiapatita de cálcio e fósforo, originando o osso trabecular e o cortical, estruturas responsáveis pela resistência e sustentação do esqueleto.

3. Classificação das displasias esqueléticas

Com base em critérios clínicos, radiológicos e moleculares, o Comitê de Nosologia da *International Skeletal Dysplasia Society* (ISDS) atualizou recentemente a classificação das displasias esqueléticas, reunindo 771 condições distintas distribuídas em 41 grupos, com a identificação de 552 genes associados.

Essa organização permite agrupar doenças relacionadas em famílias e subfamílias, favorecendo uma melhor compreensão das correlações genótipo-fenótipo e auxiliando no raciocínio diagnóstico (quadro 1).

Grupo	Exemplos
1. Displasias relacionadas ao <i>FGFR3</i>	Acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tanatofórica.
2. Grupo do colágeno tipo II	Displasia espondiloepifisária congênita (<i>COL2A1</i>).
3. Grupo do colágeno tipo XI	Síndrome de Stickler, síndrome de Marshall.
4. Distúrbios de sulfatação	Displasia diastrófica (<i>SLC26A2</i>).
5. Displasias com múltiplas luxações articulares	Síndrome de Desbuquois, síndrome de Larsen.
6. Alterações em filaminas e proteínas relacionadas	Displasia frontometafisária, síndrome cardiospondilocarpofacial.
7. Distúrbios das proteínas do núcleo dos proteoglicanos	Síndrome de Schwartz-Jampel, baixa estatura por <i>ACAN</i> .
8. Grupo <i>TRPV4</i>	Displasia <i>TRPV4</i> tipo Maroteaux.
9. Pseudoacondroplasia e displasias epifisárias múltiplas	Pseudoacondroplasia, displasia epifisária múltipla.
10. Distúrbios do cílio e sinalização ciliar	Síndrome de Ellis-van Creveld.
Continua na próxima página.	

Grupo	Exemplos
11. Displasias metafisárias	Displasia metafisária de Schmid.
12. Displasias espondilometafisárias	Displasia espondiloencondral.
13. Displasias espondiloepimetafisárias	Displasia espondiloepimetafisária.
14. Displasias espondilodisplásicas graves	Displasia Sedaghatian.
15. Displasias mesoméricas e rizoméricas	Síndrome de Leri-Weill, síndrome de Robinow.
16. Displasias acromesoméricas	Displasia acromesomérica tipo Maroteaux.
17. Displasias acroméricas	Displasia geleofísica.
18. Braquidactilias isoladas	Braquidactilia tipo A1 e tipo E.
19. Braquidactilias sindrômicas	Síndrome trico-rino-falangeana.
20. Displasias com ossos encurvados	Displasia campomérica (SOX9).
21. Nanismo primordial e ossos delgados	Síndrome de Kenny-Caffey.
22. Doenças de depósito lisossomal com envolvimento ósseo	Mucopolissacaridose tipo I (Hurler).
23. Condrodisplasia punctata	Condrodisplasia punctata (CDPX1, CDPX2).
24. Osteopetrose e distúrbios dos osteoclastos	Osteopetrose infantil, picnodisostose.
25. Distúrbios osteoscleróticos	Displasia diafisária de Camurati-Engelmann.
26. Osteogênese imperfeita e fragilidade óssea	Osteogênese imperfeita tipos I-III.
27. Distúrbios da mineralização óssea	Hipofosfatasia, raquitismo hipofosfatêmico.
28. Alterações da via do hormônio da paratireoide	Displasia tipo Jansen, displasia de Blomstrand.
29. Grupo das osteólises	Osteólise expansiva familiar.
30. Desenvolvimento ósseo desorganizado	Exostoses múltiplas, displasia fibrosa.
Continua na próxima página.	

Grupo	Exemplos
31. Síndromes de crescimento excessivo e segmentar	Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz.
32. Osteoartropatias inflamatórias genéticas	Displasia pseudorreumatoide progressiva.
33. Displasia cleidocraniana e relacionadas	Displasia cleidocraniana (<i>RUNX2</i>).
34. Síndromes com craniossinostose	Síndrome de Crouzon, síndrome de Carpenter.
35. Disostoses craniofaciais	Disostose mandibulofacial (Treacher-Collins).
36. Disostoses vertebrais e costais	Disostose espondilocostal.
37. Disostoses patelares	Síndrome unha-patela.
38. Defeitos de hipoplasia ou redução de membros	Anemia de Fanconi.
39. Mão/pé fendido com ou sem outras manifestações	Ectrodactilia (síndrome EEC3).
40. Polidactilia, sindactilia e trifalangismo	Polidactilia pré-axial.
41. Defeitos de formação articular e sinostoses	Síndrome das sinostoses múltiplas (NOG).

Quadro 1. Classificação das displasias esqueléticas. Fonte: adaptado de Guido de Paula Colares Neto, Crésio de Aragão Dantas Alves; *Demystifying Skeletal Dysplasias: A Practical Approach for the Pediatric Endocrinologist*. *Horm Res Paediatr* 1 April 2025; 98 (2): 214–225. <https://doi.org/10.1159/000536564>.

4. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico das displasias esqueléticas requer uma avaliação abrangente, integrando dados clínicos, laboratoriais e radiológicos (figura 1). Essa abordagem sistematizada possibilita identificar o padrão de acometimento ósseo, distinguir displasias entre si e definir o momento oportuno para a investigação genética.

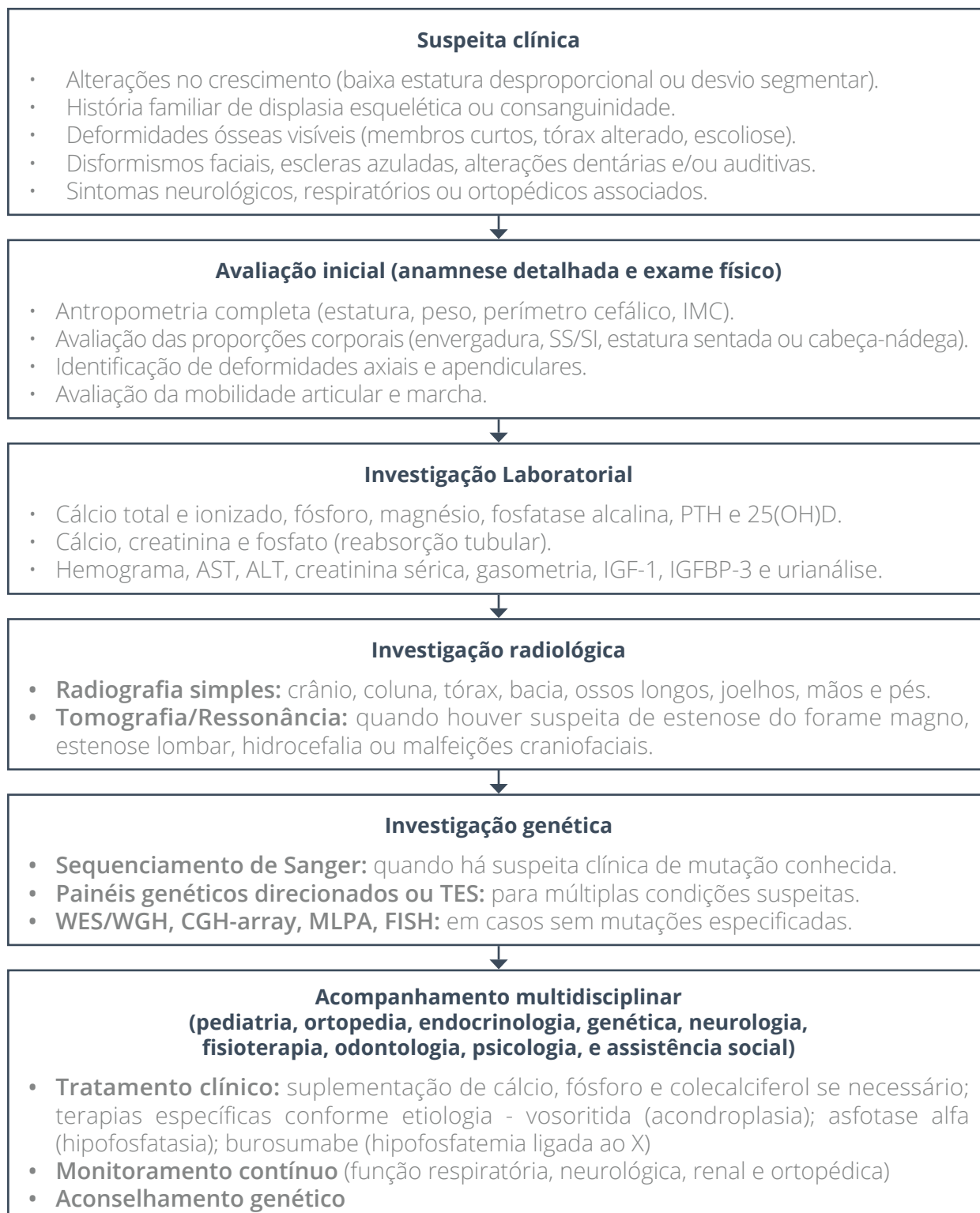


Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico e conduta nas displasias esqueléticas. Fonte: elaborado pelo autor.

4.1. Anamnese

Na anamnese é fundamental investigar alterações no crescimento (baixa ou alta estatura) e o período de início (pré ou pós-natal), além de sintomas articulares, como dor, hiper mobilidade ou contraturas. Devem ser exploradas também alterações ósseas no esqueleto axial e apendicular, incluindo dor, fraturas e deformidades, bem como

histórico de cirurgias ortopédicas e manifestações neurológicas, como convulsões ou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Além disso, é importante registrar complicações gestacionais (como infecções maternas, uso de álcool ou tabaco), medidas antropométricas ao nascimento (peso, comprimento e perímetro cefálico) e características familiares, como altura dos pais, presença de consanguinidade ou casos semelhantes na família.

Essas informações, analisadas em conjunto, fornecem as bases para a formulação das hipóteses diagnósticas e para a condução racional dos exames complementares subsequentes.

4.2. Exame físico

O exame físico deve iniciar pela avaliação antropométrica, incluindo estatura, peso, perímetro cefálico e índice de massa corporal (IMC). Esses parâmetros devem ser plotados em curvas de crescimento específicas para idade e sexo, o que possibilita identificar desvios em relação aos padrões populacionais e estabelecer a trajetória de crescimento individual.

Em seguida, é fundamental avaliar as proporções corporais, uma vez que a desproporção constitui um dos achados mais característicos das displasias esqueléticas (figura 2). A envergadura, distância entre as pontas dos dedos médios com os braços totalmente estendidos, deve diferir em até 5 cm da altura em crianças maiores e em até 2,5 cm em recém-nascidos para ser considerada dentro da normalidade.

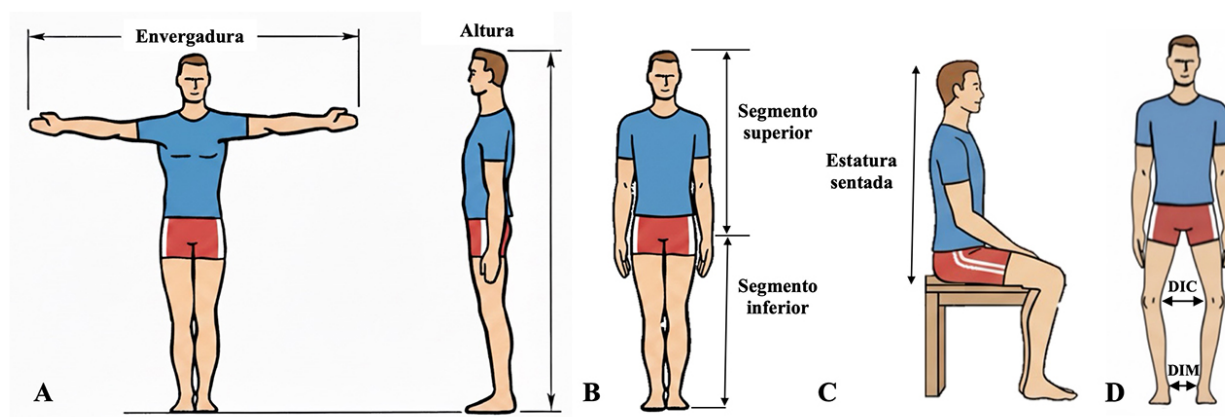


Figura 2. Medidas antropométricas utilizadas na avaliação das proporções corporais. Fonte: Figura elaborada pelo autor.

Legenda: A: comparação entre envergadura e altura total; B: segmentos superior e inferior, utilizados para análise da proporcionalidade corporal; C: determinação da estatura sentada; D: mensuração da distância intercondilar (DIC) e da distância intermaleolar (DIM).

A relação entre o segmento superior e o inferior (SS/SI) é obtida subtraindo-se a medida do segmento inferior (distância entre a sínfise púbica e o solo) da altura total em pé, o que fornece o valor do segmento superior. Essa relação deve ser comparada a valores de referência para idade e sexo, apresentados no quadro 2.

Entre as medidas antropométricas, a estatura sentada (ES) é considerada a mais precisa para avaliar a proporção corporal. Ela corresponde à distância entre o topo da cabeça e a região glútea quando o indivíduo está sentado. Em lactentes e recém-nascidos, essa avaliação é representada pela distância cabeça-nádega, equivalente à estatura sentada

nessa faixa etária. A partir desse dado, calcula-se a razão estatura sentada/estatura total (ES/E), que expressa o percentual da estatura composto por cabeça e tronco (esqueleto axial), sendo o restante referente ao comprimento dos membros (esqueleto apendicular).

A interpretação da ES/E deve ser feita com base em valores de referência internacionais, expressos em percentis e escores Z. Valores acima de +2 desvios-padrão indicam comprometimento do esqueleto apendicular, enquanto valores abaixo de -2 desvios-padrão sugerem comprometimento do esqueleto axial (figura 3).

No esqueleto axial podem ser observadas deformidades como *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, cifose, lordose e escoliose, que variam em intensidade conforme o tipo de displasia. Já no esqueleto apendicular é importante avaliar o alinhamento dos membros e identificar alterações como genu varum, genu valgum, rizomelia, mesomelia, acromelia, micromelia e braquidactilia.

A mobilidade articular deve ser cuidadosamente analisada, considerando a presença de hiperextensão, restrição de movimento e alterações da marcha, que refletem o grau de comprometimento osteoarticular.

Além das alterações esqueléticas, sinais clínicos associados podem contribuir significativamente para o diagnóstico. Entre eles, destacam-se disformismos faciais, escleras azuladas, alterações auditivas e anomalias dentárias, como dentinogênese imperfeita ou abscessos recorrentes. Também devem ser avaliadas manifestações sistêmicas, como manchas café com leite, observadas na síndrome de McCune-Albright, e hepatoesplenomegalia, frequentemente associada à osteopetrose e às mucopolissacaridoses.

Idade (anos)	Segmento superior/ segmento inferior		Envergadura-estatura	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
0,5	1,62	1,6	-2,5	-3
1,5	1,5	1,46	-2,7	-3,3
2,5	1,37	1,34	-3	-3,8
3,5	1,3	1,27	-2,7	-4
4	1,24	1,22	-3	-3,8
4,5	1,22	1,19	-3	-3,5
5	1,19	1,15	-3,3	-3,5
6	1,12	1,1	-2,5	-3,3
7	1,07	1,06	-2,5	-2
8	1,03	1,02	-1,8	-1,8

Continua na próxima página.

Idade (anos)	Segmento superior/ segmento inferior		Envergadura-estatura	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
9	1,02	1,01	0	-1,2
10	0,99	1	0	-1
11	0,95	0,9	0	0
12	0,98	0,99	8	0
13	0,97	1	3,3	0
14	0,97	1,01	3,3	0
15	0,95	1,01	4,3	1,2
16	0,99	1,01	4,6	1,2
17	0,99	1,01	5,8	1,2

Quadro 2. Relação entre segmentos superior/inferior e diferença envergadura-estatura segundo sexo e idade. Fonte: Adaptado de Wilkins L. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Children and Adolescence*. 3. ed. 1966.

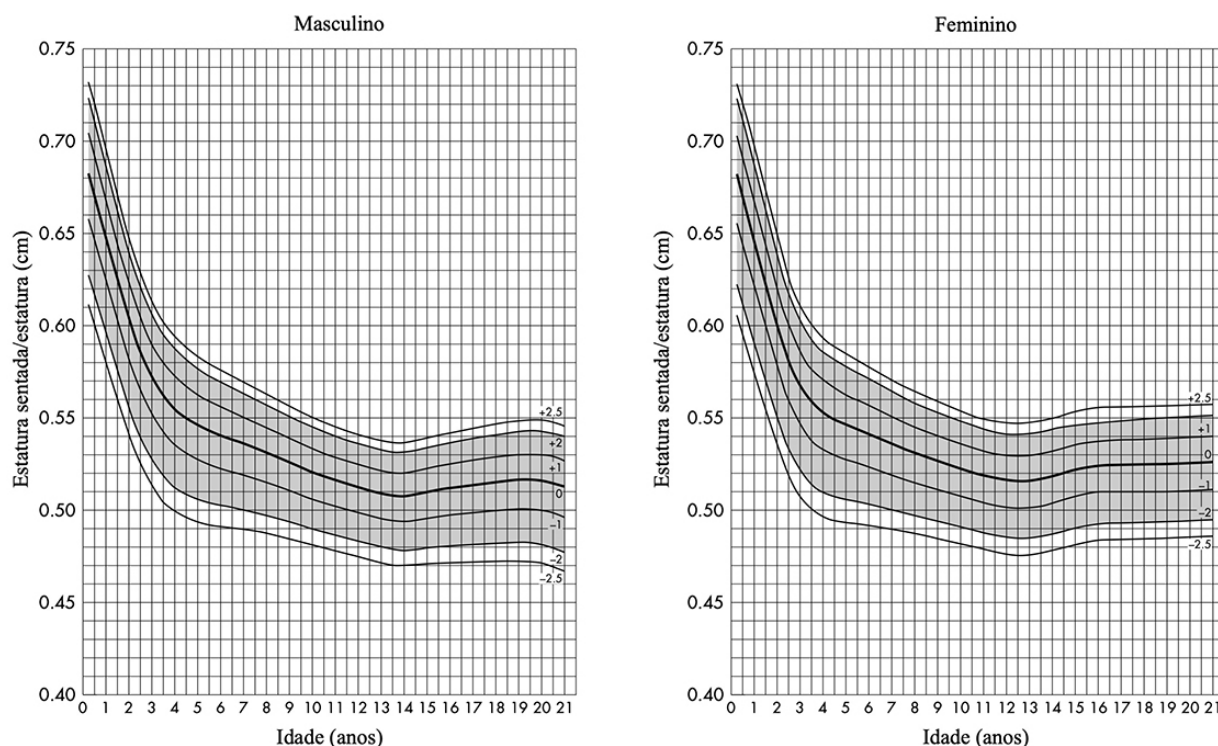


Figura 3. Curvas de referência para a relação estatura sentada/estatura para o sexo masculino e sexo feminino. Adaptado de Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJM, et al. *Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders*. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:807-812.

4.3. Exames laboratoriais

A investigação laboratorial nas displasias esqueléticas tem como objetivo principal avaliar o metabolismo ósseo e excluir condições associadas que possam interferir no crescimento e na mineralização. Para isso, recomendam-se exames séricos de cálcio total e ionizado, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina total, paratormônio (PTH) e 25-hidroxivitamina D [25(OH)D].

De forma complementar, a avaliação urinária deve incluir a urinálise (urina tipo 1), dosagem de cálcio, creatinina e fosfato em amostra isolada (*spot*), que permite identificar alterações de reabsorção tubular e distinguir distúrbios de origem endócrina ou renal.

Por fim, indicam-se exames como hemograma completo, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), creatinina sérica, gasometria venosa, IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) e IGFBP-3 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*).

4.4. Exames de imagem

A radiografia simples constitui o exame inicial mais indicado na avaliação das displasias esqueléticas, pois permite uma análise panorâmica do esqueleto e auxilia na formulação do diagnóstico diferencial. O protocolo deve incluir radiografias de crânio (posteroanterior e lateral), tórax (anteroposterior), coluna cervical e toracolombar (anteroposterior e lateral), bacia (anteroposterior), ossos longos, joelhos, mãos e punhos (posteroanterior) e pés (anteroposterior e lateral).

A interpretação dos padrões radiográficos deve considerar a fase de maturação esquelética, especialmente durante o período pré-puberal, quando se evidenciam as zonas de crescimento e mineralização óssea. Nos ossos longos devem ser avaliadas alterações da epífise (ausência, redução ou irregularidade), metáfise (alargamento e irregularidade) e diáfise (espessamento cortical, esclerose, estreitamento ou expansão medular).

Na coluna toracolombar são analisadas a presença, localização e magnitude de escoliose, cifose ou lordose, além da morfologia dos corpos vertebrais e da distância interpedicular, parâmetros que auxiliam na detecção de anomalias estruturais e compressões medulares.

As radiografias também possibilitam identificar padrões de encurtamento ósseo, como rizomelia (encurtamento de úmero e fêmur), mesomelia (encurtamento de rádio e ulna, tíbia e fíbula), acromelia (encurtamento de mãos e pés) e micromelia (encurtamento global dos membros). A braquidactilia, caracterizada por redução do comprimento dos dedos, também pode ser evidenciada.

Por fim, a tomografia computadorizada de crânio e a ressonância magnética do crânio, da coluna cervical e lombar são indicadas para investigar comorbidades associadas, como estenose do forame magno, estenose lombar, hidrocefalia e calcificações nos gânglios da base, complementando a avaliação morfológica e funcional do esqueleto.

4.5. Genotipagem

A confirmação molecular das displasias esqueléticas constitui um passo essencial no diagnóstico, permitindo definir a etiologia genética, orientar o prognóstico e direcionar o aconselhamento familiar.

Quando há suspeita clínica de uma displasia esquelética associada a variantes genéticas já conhecidas, o sequenciamento de Sanger é o método preferencial, por oferecer alta precisão na detecção de variantes patogênicas específicas.

Por outro lado, quando o diagnóstico diferencial inclui múltiplas condições, recomenda-se a utilização de painéis genéticos direcionados ou do sequenciamento de exoma direcionado (*TES – Targeted Exome Sequencing*), que possibilitam a análise simultânea de vários genes candidatos, incluindo aqueles sem regiões de variante patogênica recorrente.

A identificação de uma variante potencialmente patogênica em um painel genético pode ser confirmada por sequenciamento de Sanger, análise de segregação familiar e testes *in silico* ou *in vitro*, que auxiliam na determinação de sua relevância clínica e patogenicidade.

Na ausência de variantes patogênicas, outras técnicas complementares devem ser consideradas, especialmente para investigar regiões intrônicas, regulatórias ou anomalias cromossômicas. Entre essas metodologias destacam-se o sequenciamento de exoma completo (*WES – Whole Exome Sequencing*), o sequenciamento genômico completo (*WGS – Whole Genome Sequencing*), a hibridização genômica comparativa em *array* (*CGH-array*), a amplificação dependente de ligação múltipla (*MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) e a hibridização *in situ* fluorescente (*FISH – Fluorescence In Situ Hybridization*).

Essas abordagens, quando integradas aos achados clínicos e radiológicos, ampliam a acurácia diagnóstica e favorecem uma avaliação personalizada, contribuindo para o manejo adequado das diferentes formas de displasias esqueléticas.

5. Abordagem terapêutica

O manejo das displasias esqueléticas deve ser multidisciplinar, envolvendo diferentes especialidades médicas e áreas de apoio, de modo a garantir uma abordagem integral do paciente e o manejo adequado das comorbidades. Além disso, a orientação contínua às famílias é parte essencial do cuidado, promovendo compreensão sobre o curso da doença e adesão ao tratamento.

Nesse contexto, pediatras, assistentes sociais e psicólogos desempenham papel central no acompanhamento clínico e psicossocial, contribuindo para a construção de um plano terapêutico individualizado e humanizado.

Os radiologistas participam ativamente do processo diagnóstico e do seguimento, por meio da análise de radiografias, tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas, que fornecem informações detalhadas sobre a progressão das alterações ósseas e o impacto das intervenções terapêuticas.

Os geneticistas são responsáveis pelo aconselhamento genético, esclarecendo o padrão de herança, o risco de recorrência familiar e as implicações clínicas das variantes identificadas. Já os dentistas especializados atuam no manejo de alterações odontológicas, como erupção dentária tardia, abscessos e perda precoce de dentes, além de orientarem sobre higiene oral e tratamentos restauradores ou endodônticos quando necessários.

Os especialistas em dor contribuem para o controle de sintomas osteoarticulares, combinando tratamentos farmacológicos e estratégias não farmacológicas. Além disso, fisioterapeutas e educadores físicos favorecem o fortalecimento musculoesquelético e cardiorrespiratório, promovendo mobilidade, independência funcional e melhor qualidade de vida.

A neurologia e a neurocirurgia são fundamentais na avaliação e tratamento das complicações neurológicas, como estenose do forame magno, estenose lombar e hidrocefalia, particularmente frequentes em casos de acondroplasia. Paralelamente, a pneumologia atua na avaliação e suporte respiratório, especialmente em pacientes com deformidades torácicas ou apneia do sono.

A ortopedia desempenha papel central na correção das deformidades do esqueleto axial e apendicular, na estabilização articular e na prevenção de fraturas, além de realizar descompressões cirúrgicas, realinhamentos e o seguimento funcional da coluna toracolombar.

A oftalmologia monitora alterações visuais decorrentes de compressões nervosas ou malformações craniofaciais, enquanto a otorrinolaringologia investiga perda auditiva e distúrbios respiratórios frequentemente associados.

Por fim, a endocrinologia tem papel importante no manejo das alterações do metabolismo ósseo e hormonal. O tratamento pode incluir suplementações de cálcio, fósforo e colecalciferol, bem como terapias específicas, como o uso de bisfosfonatos para melhora da densidade mineral óssea. Além disso, devem ser investigados e tratados distúrbios hormonais por meio de reposição com somatropina, hormônios sexuais ou medicações direcionadas, como vosoritida (acondroplasia), asfotase alfa (hipofosfatase) e burosumabe (hipofosfatemia ligada ao X).

6. Referências

- Cho SY, Jin DK. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Dec;20(4):187-91. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.187. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26817005; PMCID: PMC4722157.
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, Cohn DH, Cormier-Daire V, Girisha KM, Hall C, Krakow D, Makitie O, Mundlos S, Nishimura G, Robertson SP, Savarirayan R, Sillence D, Simon M, Sutton VR, Warman ML, Superti-Furga A. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023 May;191(5):1164-1209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36779427; PMCID: PMC10081954.
- Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Dutra MG, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. 2012. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet Part A* 158A:1038–1045.
- Anderson BW, Ekblad J, Bordoni B. Anatomy, Appendicular Skeleton. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535397/>.
- Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539718/>.
- Bandovic I, Holme MR, Black AC, *et al.* Anatomy, Bone Markings. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513259/>.
- Ağirdil, Y. (2020). The growth plate: a physiologic overview. *EFORT Open Reviews*, 5(8), 498-507. Retrieved Jul 18, 2023, from <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190088>.
- Shah, I. P., Varghese, B., Fernandes, J. A. (2020). Skeletal dysplasia. *Paediatrics and Child Health*, 30(6), 209-219. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.03.004>.
- Hawkes CP, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, Grimberg A, Zemel BS. Sitting Height to Standing Height Ratio Reference Charts for Children in the United States. *J Pediatr.* 2020 Nov;226:221-227.e15. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.051. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579888; PMCID: PMC9030919.

- Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Mar;7(3):1047-75. doi: 10.3390/ijerph7031047. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20617018; PMCID: PMC2872302.
- Handa A, Nishimura G, Zhan MX, Bennett DL, El-Khoury GY. A primer on skeletal dysplasias. *Jpn J Radiol*. 2022 Mar;40(3):245-261. doi: 10.1007/s11604-021-01206-5. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34693503; PMCID: PMC8891206.
- Handa A, Grigelioniene G, Nishimura G. Skeletal Dysplasia Families: A Stepwise Approach to Diagnosis. *Radiographics*. 2023 May;43(5):e220067. doi: 10.1148/rg.220067. PMID: 37053103.
- Dwek JR. A framework for the radiologic diagnosis of skeletal dysplasias and syndromes as revealed by molecular genetics. *Pediatr Radiol*. 2019 Nov;49(12):1576-1586. doi: 10.1007/s00247-019-04545-8. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31686164.
- Campbell JW. Dysplasias in the Child's Spine. *Neurosurg Clin N Am*. 2022 Jan;33(1S):e1-e10. doi: 10.1016/j.nec.2022.02.001. Epub 2022 Aug 6. PMID: 36115686.
- Scocchia A, Kangas-Kontio T, Irving M *et al*. Diagnostic utility of next-generation sequencing-based panel testing in 543 patients with suspected skeletal dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 16, 412 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02025-7>.
- Kim SJ, Lee S-M, Choi J-M, Jang J-H, Kim HG, Kim J-T, Cho JH, Sohn YB (2021). Genetic Analysis Using a Next Generation Sequencing-Based Gene Panel in Patients With Skeletal Dysplasia: A Single-Center Experience. *Front. Genet.* 12:670608. doi: 10.3389/fgene.2021.670608.
- Moy N, Flynn D, Henriquez J, Connelly LB, Vale L, Paolucci F. Interventions for improving clinical outcomes and health-related quality-of-life for people living with skeletal dysplasias: an evidence gap map. *Qual Life Res*. 2023 Jun 9. doi: 10.1007/s11136-023-03431-z. Epub ahead of print. PMID: 37294397.
- Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, Wright JT, Akintoye SO, Somerman MJ, Collins MT. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014 Jul;93(7 Suppl):7S-19S. doi: 10.1177/0022034514529150. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700690; PMCID: PMC4107543.
- Tucker-Bartley A, Lemme J, Gomez-Morad A, Shah N, Velu M, Birklein F, Storz C, Rutkove S, Kronn D, Boyce AM, Kraft E, Upadhyay J. Pain Phenotypes in Rare Musculoskeletal and Neuromuscular Diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 May;124:267-290. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.009. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581222; PMCID: PMC9521731.
- Kitoh H, Matsushita M, Mishima K *et al*. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab* 40, 189–195 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01298-z>.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Sobre a avaliação clínica inicial das displasias esqueléticas, assinale a alternativa correta:

- a) A desproporção entre segmentos corporais, quando presente, sugere comprometimento sistêmico e geralmente exclui a possibilidade de displasia esquelética.
- b) A suspeita clínica deve ser considerada mesmo na ausência de deformidades evidentes, especialmente quando há desvio de proporções corporais e antecedentes familiares compatíveis.
- c) A identificação de baixa estatura proporcionada é o principal marcador clínico das displasias esqueléticas.
- d) A investigação deve priorizar alterações laboratoriais precoces, uma vez que os achados clínicos costumam ser inespecíficos.

2. Com base na abordagem diagnóstica das displasias esqueléticas, qual das alternativas a seguir está correta?

- a) A radiografia simples de esqueleto completo deve ser reservada apenas para casos com confirmação molecular prévia, evitando exposição desnecessária à radiação.
- b) Os exames laboratoriais isoladamente são suficientes para diferenciar displasias esqueléticas de distúrbios metabólicos ósseos, desde que incluam PTH e 25(OH)D.
- c) A análise genotípica, por meio de painéis direcionados ou sequenciamento de exoma, substitui integralmente a necessidade de avaliação clínica e radiológica.
- d) A interpretação integrada de dados clínicos, radiológicos e genéticos é essencial, sendo a radiografia esquelética o exame inicial de maior valor diagnóstico.

3. Em relação ao manejo terapêutico das displasias esqueléticas, assinale a opção correta:

- a) O tratamento farmacológico com agentes anabolizantes ósseos é universalmente indicado, independentemente da etiologia genética da displasia.
- b) A atuação multidisciplinar é indispensável, permitindo o manejo coordenado de complicações ortopédicas, neurológicas, metabólicas e psicossociais.
- c) A reabilitação física precoce deve ser evitada devido ao risco de exacerbar deformidades articulares.
- d) As terapias específicas, como vosoritida e asfotase alfa, são eficazes em todas as displasias esqueléticas com atraso de crescimento.

CAPÍTULO 24

Acondroplasia

Alexsandra Malaquias

1. Introdução

A acondroplasia (OMIM #100800) é a forma hereditária mais comum de displasia esquelética grave e ocorre com uma incidência de 1 para 27.000 nascidos vivos, com prevalência na América Latina de 0,44 (IC 0,33 – 0,55) por 10.000 nascimentos. Apresenta herança autossômica dominante com penetrância completa, porém mais de 80% dos casos ocorrem ao acaso (*de novo*). Clinicamente, caracteriza-se por baixa estatura desproporcional devido ao encurtamento rizomélico dos membros. A altura adulta média varia de 126,7 a 135,2 cm em homens e de 119,9 a 125,9 cm em mulheres. Entre as complicações de maior impacto estão a estenose do forame magno e do canal espinhal, que contribuem significativamente para morbidade e redução da qualidade de vida. Recentemente, um análogo do peptídeo natriurético atrial tipo C (CNP) foi aprovado como tratamento da acondroplasia, e diversas drogas adicionais encontram-se em investigação clínica.

2. Etiologia

A acondroplasia é causada por variantes patogênicas *missense*, em heterozigose, no gene que codifica o receptor tipo 3 do fator de crescimento de fibroblasto (FGFR3), localizado no cromossomo 4 (4p16.3). Duas variantes específicas representam mais de 99% dos casos: c.1138G>A e c.1138G>C, ambas resultando na substituição da glicina para arginina no aminoácido 380 (p.Gly380Arg).

O FGFR3 é um receptor de membrana, da família tirosina quinase. Quando ativado, promove sinalização intracelular por múltiplas vias, destacando-se a STAT e a MAPK. A via STAT inibe a proliferação dos condrócitos e a via MAPK, a proliferação, diferenciação e a síntese de matriz. As variantes relacionadas à acondroplasia aumentam a sinalização via MAPK, suprimindo a maturação dos condrócitos da placa de crescimento e resultando em diminuição do tamanho da placa de crescimento, redução do volume ósseo trabecular e prejuízo do alongamento ósseo.

Outras variantes de ganho de função no FGFR3 podem causar fenótipos relacionados, como hipocondroplasia (OMIM #146000), displasia tanatofórica tipos 1 e 2 (OMIM #187600 e #187601) e displasia SADDAN (OMIM #616482).

3. Características clínicas

As manifestações decorrem do defeito do crescimento endocondral dos ossos longos e da base do crânio. Estão incluídas entre as características típicas: macrocefalia com fronte proeminente, hipoplasia da face média, estreitamento do forame magno, cifose toracolombar, lordose lombar acentuada, baixa estatura desproporcional com encurtamento rizomélico, mãos em tridente, limitação da extensão do cotovelo e *genu varum*.

Nos dois primeiros anos de vida pode haver atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), sobretudo motor, sem prejuízo cognitivo subsequente. Para acompanhamento

existe uma escala adaptada da escala de Denver, específica para crianças com acondroplasia, que auxilia na prevenção de complicações.

4. Diagnóstico

O diagnóstico clínico baseia-se em características fenotípicas e radiográficas típicas.

No período neonatal, a radiografia de corpo inteiro (*babygram*) mostra crânio aumentado com regiões frontal e occipital proeminentes. A coluna vertebral apresenta platispondilia generalizada, resultando em aumento da altura dos espaços intervertebrais. A pelve tem aspecto quadrado com teto acetabular horizontalizado. Os ossos tubulares longos são mais curtos, com irregularidade metafisária, e as fíbulas são maiores que a tíbia. É observado translucência dos fêmures proximais. No perfil, é evidente a acentuação da lordose lombar. A mão mostra encurtamento de todos os ossos tubulares, metacarpos e falanges, além de aspecto em tridente.

Nas crianças maiores é possível observar estreitamento do espaço interpedicular na região lombar na incidência anteroposterior e o aspecto côncavo da margem posterior dos corpos vertebrais no perfil. A pelve mantém a configuração pequena com ilíacos planos e quadrados e incisura sacrociática estreita. O colo femoral é curto e verticalizado. As irregularidades metafisárias e zonas radiolucidas nas placas de crescimento dos joelhos mostram, com a idade, o formato em V da região distal dos fêmures, que lembra o logo da marca Chevron. A tíbia é larga e a fíbula mais longa que a tíbia. Metacarpos e falanges médias e proximais são curtos e largos.

O diagnóstico, no período pré-natal, pode ser feito a partir de 24 semanas pela identificação de encurtamento rizomélico de membros (úmeros e fêmures) na ultrassonografia. Testes moleculares não invasivos, como o NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*), permitem detectar variantes no FGFR3 a partir de 10 semanas, por meio da análise de DNA fetal livre (cfDNA) no sangue materno.

O diagnóstico genético deve ser confirmado ao nascimento por meio da detecção da variante patogênica no FGFR3. Os métodos incluem PCR alelo-específica, sequenciamento de Sanger da região *hotspot*, painéis genéticos ou exoma clínico usando o sequenciamento paralelo em larga escala. Esses exames permitem confirmar acondroplasia, identificar as variantes correlatas e orientar o seguimento.

5. Complicações associadas

A acondroplasia está associada a complicações que afetam múltiplos órgãos ao longo da vida. As complicações clinicamente mais significativas incluem:

- **Estenose do forame magno e compressão da junção craniocervical:** risco de mielopatia, apneia central e morte súbita em lactentes se não detectada precocemente.
- **Hidrocefalia:** relacionada à macrocefalia e obstrução da circulação do liquor; pode requerer derivação.
- **Complicações respiratórias:** a apneia do sono obstrutiva é comum nos pacientes, mas a apneia do sono central também ocorre devido à compressão do tronco encefálico secundária à estenose do forame magno. A doença pulmonar restritiva é menos comum, mas pode ocorrer, especialmente em crianças pequenas.
- **Complicações otológicas:** otite média recorrente e deficiência auditiva são

complicações comuns decorrentes da hipoplasia da face média e da disfunção da tuba auditiva.

- **Complicações da coluna:** a cifose toracolombar é comum no primeiro ano de vida, frequentemente se resolvendo com o crescimento, mas casos graves podem persistir. É desaconselhado forçar a posição sentada nas crianças menores de 1 ano por risco de tornar a cifose toracolombar irreversível. A estenose espinhal lombossacral é a complicação mais comum na idade adulta, levando à claudicação neurogênica, dor e, em casos graves, déficits neurológicos.
- **Manifestações esqueléticas:** joelho varo (arqueamento das pernas), desalinhamento dos membros inferiores, contraturas do cotovelo e luxações da cabeça do rádio são comuns e podem exigir intervenção ortopédica.
- **Obesidade e complicações metabólicas:** a obesidade é prevalente desde a infância até a idade adulta, aumentando o risco de comorbidades cardiovasculares e agravando ainda mais os problemas ortopédicos e respiratórios.
- **Dor musculoesquelética crônica:** contribui para limitações funcionais e impacto na qualidade de vida.
- **Atrasos motores:** comuns, relacionados à hipotonia e desproporção corporal, mas o desenvolvimento cognitivo é preservado.
- **Aumento da mortalidade:** alta mortalidade na infância, devido a complicações neurológicas e respiratórias graves, e em faixas etárias mais avançadas, frequentemente relacionadas a doenças cardiovasculares e respiratórias.
- **Desafios psicossociais:** baixa estatura desproporcional e limitações físicas podem levar a dificuldades psicossociais, incluindo estigma social e transtornos de saúde mental.

Essas complicações demandam vigilância clínica contínua e acompanhamento multiprofissional. A figura 1 apresenta recomendações de seguimento por faixa etária.

	0-1 ano	1-5 anos	5-13 anos	13-18 anos	> 18 anos
Diagnóstico Molecular	→				
RNM	X	SN	SN	SN	SN
Polissonografia	X	SN	SN	SN	SN
Antropometria	X	X	X	X	X
Avaliação DNPM	X	X			
Avaliação ORL	X	SN	SN	SN	SN
Avaliação Ortopédica	X	X	X	X	X
Orientação para pais/pacientes	X	X	X	X	X

Figura 1. Recomendação de seguimento dos pacientes com acondroplasia para cada faixa etária. Fonte: Adaptado de Savarirayan *et al.*, 2025.

Legenda: RNM: ressonância nuclear magnética; SN: se necessário; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor; ORL: otorrinolaringologia.

6. Tratamento

Durante décadas, não havia terapias eficazes para a baixa estatura da acondroplasia. O uso de hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) foi autorizado apenas no Japão, a partir de 1997, mas estudos confirmaram sua ineficácia em ganho de altura adulta e possível piora de complicações, como estenose do forame magno e apneia do sono.

O avanço no entendimento do papel do FGFR3 e da via MAPK levou ao desenvolvimento de terapias-alvo. O racional é reduzir a sinalização do FGFR3 nos condrócitos. A via CNP/NPR2 atua de forma antagonista, aumentando cGMP intracelular, que ativa diversas moléculas-alvo intracelulares, como a PKGII (proteína quinase II dependente de cGMP). Esta inibe a ativação do RAF1 na via RAS/MAPK e, conseqüentemente, a ativação de MEK1/2 e ERK1/2. O efeito é aumentar a proliferação e diferenciação dos condrócitos, favorecendo crescimento endocondral.

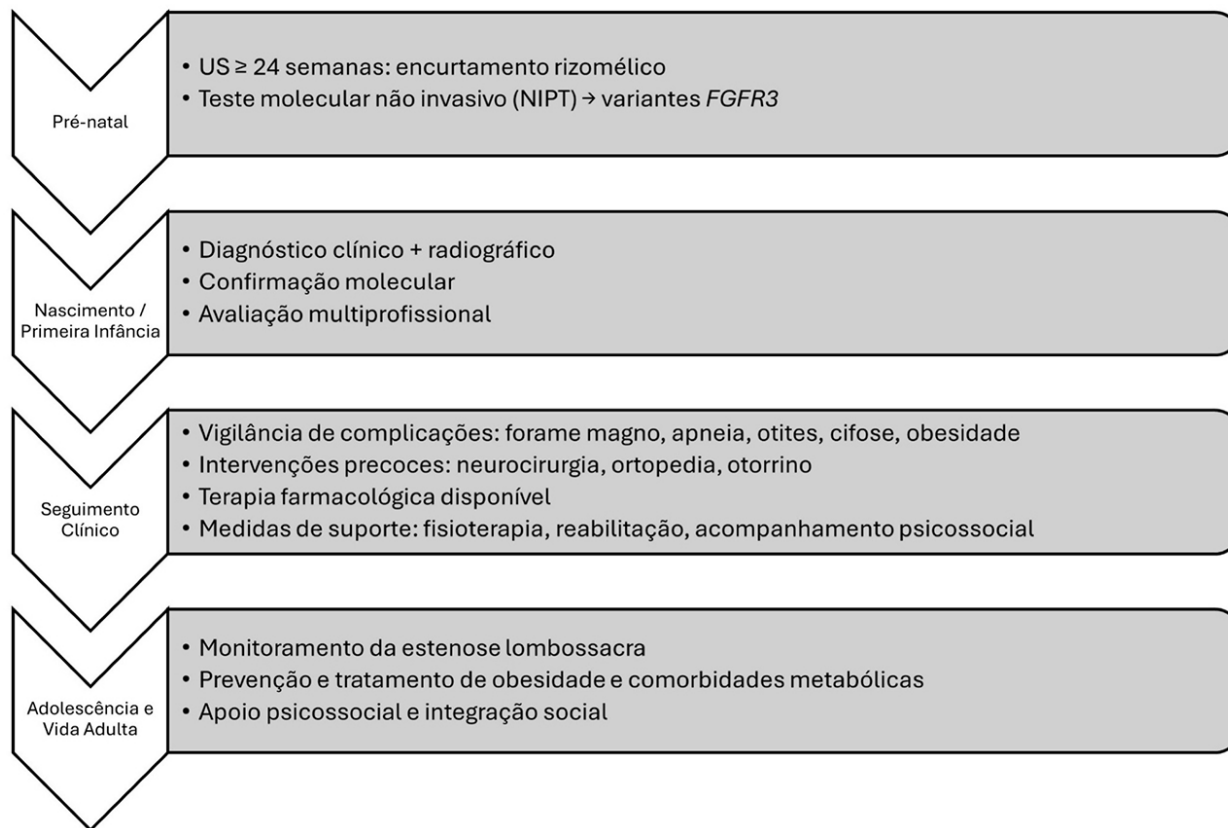
O vosoritide, análogo do CNP, demonstrou eficácia em ensaios clínicos de fase 2 e 3, resultando em aumento da velocidade de crescimento e benefícios clínicos adicionais. Em 2022 foram publicadas diretrizes internacionais para seu uso.

Outras terapias em investigação incluem o análogo do CNP de longa duração (clinicaltrial.gov NCT04085523), o anticorpo anti-FGFR3, o aptâmero do FGF2, o inibidor da tirosina quinase do FGFR (Infigratinib, clinicaltrial.gov NCT04265651) e a meclizina (inibidor da MEK1/2).

7. Conclusão

A acondroplasia é a displasia esquelética mais comum e melhor caracterizada, resultante de variantes de ganho de função no gene FGFR3. Seu diagnóstico é clínico e radiográfico, confirmado por testes moleculares, e exige vigilância contínua devido ao risco de complicações neurológicas, respiratórias, ortopédicas e psicossociais. Avanços recentes no entendimento da biologia molecular da doença permitiram o desenvolvimento de terapias inovadoras, como o vosoritide, que representam uma mudança de paradigma no manejo. O acompanhamento deve ser multiprofissional, com foco não apenas nas complicações médicas, mas também na qualidade de vida e na inclusão social dos indivíduos.

8. Fluxograma



Fonte: Adaptado de Savarirayan *et al.*, 2025.

9. Referências

- Llerena J, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, *et al.* Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):492.
- Merchant N, Hoover-Fong J, Carroll RS. Approach to the Patient with Achondroplasia- New Considerations for Diagnosis, Management, and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(7):e2309-e16.
- Ozono K, Kubota T, Michigami T. Promising horizons in achondroplasia along with the development of new drugs. *Endocr J.* 2024;71(7):643-50.
- Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, *et al.* C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med.* 2019;381(1):25-35.
- Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet.* 2007;370(9582):162-72.
- Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn.* 2017;246(4):291-309.
- Okenfuss E, Moghaddam B, Avins AL. Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. *Am J Med Genet A.* 2020;182(11):2540-51.
- Todorov AB, Scott CI, Warren AE, Leeper JD. Developmental screening tests in achondroplastic children. *Am J Med Genet.* 1981;9(1):19-23.

- Vivanti AJ, Costa JM, Rosefort A, Kleinfinger P, Lohmann L, Cordier AG, *et al.* Optimal non-invasive diagnosis of fetal achondroplasia combining ultrasonography with circulating cell-free fetal DNA analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):87-94.
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, *et al.* International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173-89.
- Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab.* 2022;40(2):189-95.
- Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, GENETICS CO. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics.* 2020;145(6).
- Stender M, Pimenta JM, Cheung M, Irving M, Mukherjee S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone.* 2022;162:116472.
- Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, *et al.* Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr.* 2017;176(7):873-9.
- Vasques GA, Arnhold IJ, Jorge AA. Role of the natriuretic peptide system in normal growth and growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(4):222-9.
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, *et al.* Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;396(10252):684-92.
- Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, Backeljauw P, Cormier-Daire V, DeAndrade K, *et al.* International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21(5):314-24.
- Fafilek B, Bosakova M, Krejci P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(4):535-44.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Qual é a mutação mais frequentemente associada à acondroplasia?

- a) p.Val617Phe (JAK2).
- b) p.Gly380Arg (FGFR3).
- c) p.Asn215Ser (IDUA).
- d) p.Cys282Tyr (HFE).

2. Entre as complicações associadas à acondroplasia, qual representa maior risco de morte súbita no lactente?

- a) Obesidade precoce.
- b) Otite média recorrente.
- c) Estenose do forame magno com compressão craniocervical.
- d) *Genu varum*.

3. Qual terapia farmacológica recentemente aprovada para acondroplasia atua antagonizando a via do FGFR3?

- a) Hormônio do crescimento recombinante (rhGH).
- b) Inibidores da tirosina quinase (p. ex.: infigratinib).
- c) Análogo do peptídeo natriurético tipo C (vosoritide).
- d) Meclizina.

CAPÍTULO 25

Displasia fibrosa

Hamilton Cabral de Menezes Filho

1. Introdução

A displasia fibrosa (DF) é uma doença óssea rara caracterizada por lesões expansivas fibro-ósseas, e com amplo espectro de manifestações clínicas. A DF é um dos componentes da síndrome de McCune-Albright (SMCA), que se caracteriza pela hiperfunção de hormônios peptídicos, manchas café com leite e outras manifestações.

2. Etiologia

Tanto a DF quanto a SMCA decorrem de mutações ativadoras do gene *GNAS1*, que codifica a subunidade α da proteína G estimuladora.

2.1. Fisiologia dos receptores acoplados à proteína G

Os hormônios peptídicos são incapazes de atravessar a membrana plasmática, e dependem de um receptor acoplado à proteína G para concretizar sua ação. Os hormônios peptídicos incluem o LH, FSH, TSH, GHRH, TRH, ACTH, glucagon e a somatostatina. A partir da ligação ao receptor acoplado à proteína G, os hormônios peptídicos conseguem alterar a concentração intracelular de compostos que desempenham a função de segundo mensageiro. O AMPcíclico é o principal segundo mensageiro, mas também podem atuar como segundo mensageiro o cálcio, outros íons, o ácido araquidônico, entre outros.

O receptor acoplado à proteína G (figura 1) possui uma parte extracelular (na qual se situa o domínio aminoterminal, e responsável pela ligação ao hormônio), uma parte transmembrana celular formada por sete hélices e uma parte intracitoplasmática. As sete hélices formam três alças extracelulares e três alças intracelulares. As alças intracelulares, e especialmente a terceira alça, mais a extremidade intracelular carboxiterminal do receptor, representam os locais de interação com a proteína G. A proteína G é trimérica, sendo constituída pelas subunidades α , β e λ . A ligação da subunidade α ao dímero, formado pelas subunidades β e λ , é frouxa, ao passo que estas duas subunidades estão fortemente ligadas. Quando ligada à guanosina difosfato (GDP), a subunidade α forma um trímero com as subunidades β e λ , condição que resulta em inativação da proteína G.

Por outro lado, quando o receptor acoplado à proteína G é ativado a partir da ligação do hormônio peptídico, ocorre a liberação da molécula de GDP do trímero da proteína G. O GDP liberado é transformado em guanosina trifosfato (GTP), que irá juntar-se à subunidade α e levar à sua separação das subunidades β e λ . O complexo subunidade α -GTP ou o dímero subunidades $\beta\lambda$ será responsável pela ativação dos efetores intracelulares. A hidrólise do GTP a GDP faz com que o complexo subunidade α -GDP ligue-se novamente às subunidades β e λ , assim encerrando-se o mecanismo de sinalização intracelular (figura 2). A principal função da subunidade α da proteína G consiste na ativação da adenilciclase e, conseqüentemente, no aumento do AMP cíclico intracitoplasmático.

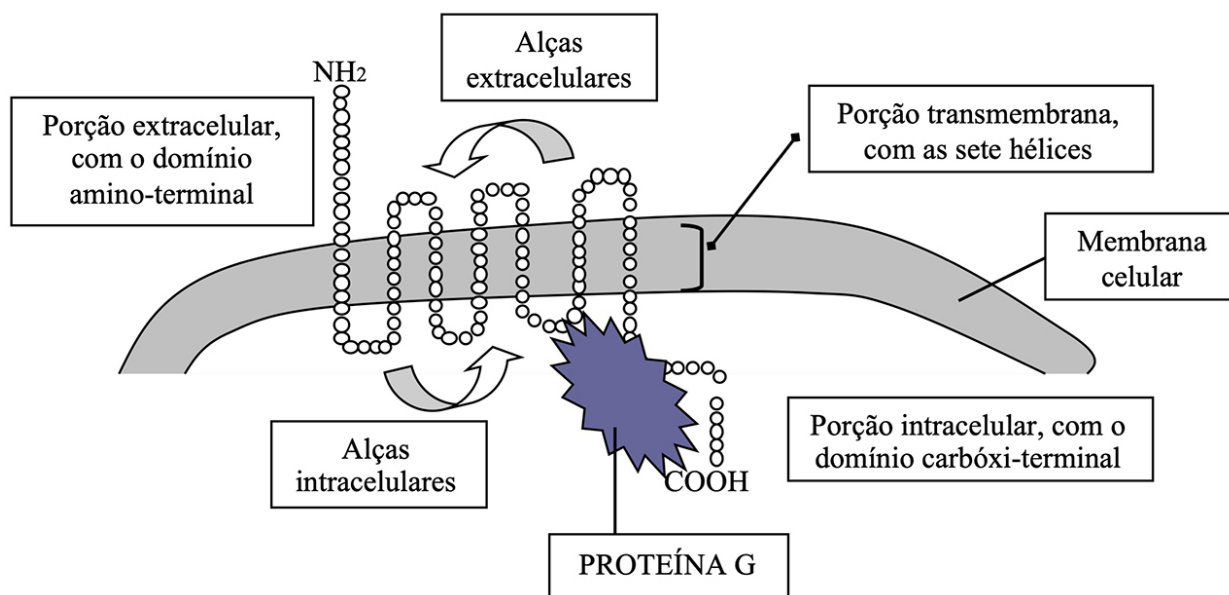
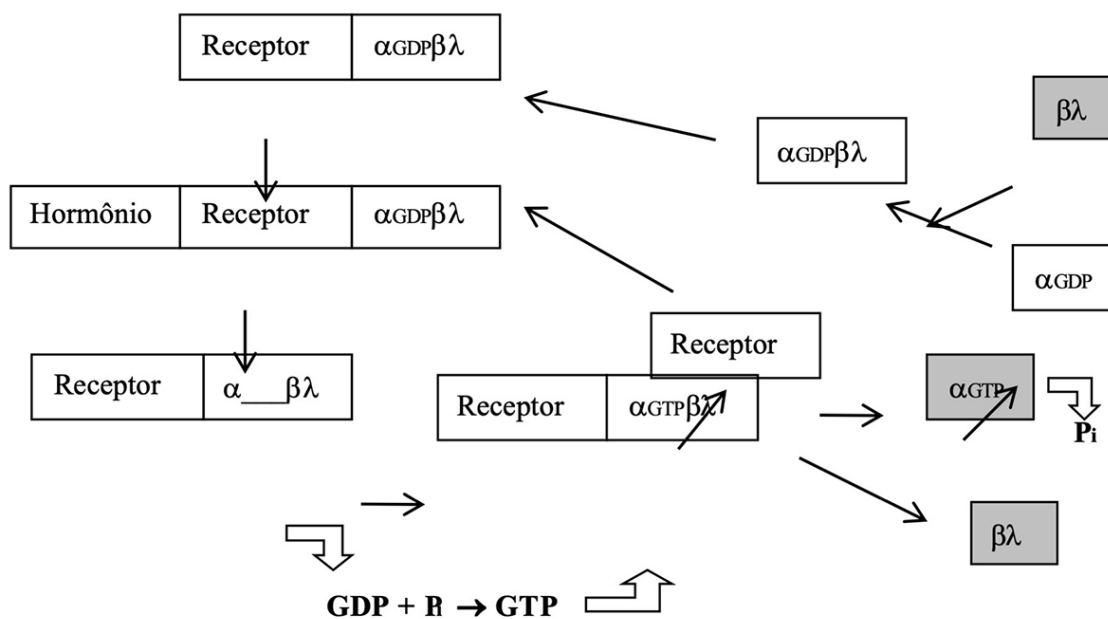


Figura 1. Estrutura do receptor acoplado à proteína G. Fonte: elaborada pelo autor.



αGDPβλ: trímero inativo das subunidades α, β e λ
 α__βλ: trímero inativo das subunidades α, β e λ, com a sub-unidade α “vazia”
 αGTPβλ: trímero com a subunidade α ativada pela presença do GTP
 αGTP, βλ: sub-unidade α e dímero βλ ativos
 αGDP: sub-unidade α inativa
 GDP, GTP, Pi: guanosina difosfato, guanosina trifosfato e fósforo iônico
 Os retângulos sombreados representam compostos ativos

Figura 2. Mecanismos de ativação e inativação da proteína G. Fonte: elaborada pelo autor.

Os principais papéis dos receptores acoplados à proteína G são:

- Controle da ação de hormônios peptídicos (incapazes de atravessar a membrana plasmática): LH, FSH, TSH, GHRH, ACTH.
- Controle da diferenciação das células da linhagem osteogênica em osteoblastos.

2.2. Fisiopatologia da displasia fibrosa e da síndrome de McCune-Albright

A DF e SMCA decorrem de mutações ativadoras do gene *GNAS1*, que resultam em redução da catálise do GTP em GDP e, conseqüentemente, em ativação constitutiva e maior atividade da subunidade α da proteína G. Os principais efeitos das mutações ativadoras do *GNAS1* serão:

- Aumento da adenilciclase intracelular e, portanto, da ação dos hormônios peptídicos, característica da SMCA, destacando-se:
 - Hiperfunção do LH e FSH, resultando em puberdade precoce independente de gonadotrofinas;
 - Hiperfunção do TSH, resultando em hipertireoidismo;
 - Hiperfunção do GHRH, resultando em gigantismo;
 - Hiperfunção do ACTH, resultando na síndrome de Cushing.
- Inibição da diferenciação completa das células da linhagem osteogênica em osteoblastos, resultando na DF.

Devemos destacar que as mutações ativadoras do gene *GNAS1* são pós-zigóticas e não hereditárias, o que leva a mosaico somático, com manifestações muito variadas entre os pacientes. A intensidade do quadro clínico depende do momento em que ocorreu a mutação e do número e viabilidade do clone mutado. Assim, mutações mais tardias levarão a quadro clínico de menor intensidade.

Na fisiopatologia da DF devemos considerar que as células derivadas dos progenitores mutados são anormais, o que resultará em tecido ósseo alterado em vários aspectos: na formação das trabéculas, na orientação do colágeno, na composição bioquímica e na mineralização. Pode haver expansão do pool de células mutadas para o interior da medula, com conseqüente redução do tecido hematopoiético e fibrose da medula. O aumento da vascularização do osso representa outra característica da DF, e pode levar à hemorragia local e formação de cistos ósseos pós-hemorragicos. Outra complicação consiste na formação de shunt arteriovenoso, cursando com insuficiência cardíaca de alto débito. É interessante observar também que, na DF, o aumento do AMP cíclico intracelular pode cursar com aumento da interleucina 6, responsável pelo aumento da atividade osteoclástica e da reabsorção óssea. As células osteogênicas mutadas e os osteoblastos incompletamente diferenciados podem produzir quantidades suprafisiológicas de FGF-23, o que resulta em raquitismo e/ou osteomalácia hipofosfatêmicos.

3. Histologia da displasia fibrosa

Histologicamente, a DF caracteriza-se por trabéculas finas, descontínuas e curvilíneas, envolvidas por tecido fibroso e fibroblastos fusiformes. Observa-se também aumento expressivo de osteoclastos na superfície das trabéculas. Apesar disso, o papel dos osteoclastos na fisiopatologia da DF permanece incerto.

4. Características clínicas da displasia fibrosa

Na DF, os ossos não são capazes de suportar as forças mecânicas normais, o que resulta em fraturas intermitentes por fadiga e deformidades.

As principais manifestações clínicas da DF são: dores, deformidades e fraturas patológicas. Manifestações nos primeiros anos são incomuns, e quando presentes indicam doença de maior gravidade e sistêmica. Nas crianças destacam-se sintomas como cansaço, redução da flexibilidade, insegurança ao deambular. Nos adultos, as dores acometem principalmente costelas, ossos longos, face e crânio.

A DF apresenta as seguintes formas de manifestação: monostótica (mais frequente), poliostótica e associada a acometimento extraesquelético.

Em relação às deformidades na DF, a intensidade depende da extensão da lesão, da localização e da idade do paciente. As maiores deformidades são observadas nas lesões poliostóticas difusas em ossos submetidos à sobrecarga de peso. As deformidades aumentam com a idade e o crescimento esquelético. Diferentemente dos pacientes com doença monostótica, naqueles com doença poliostótica as deformidades continuam a progredir após o término do crescimento. A deformidade em cajado do pastor representa a deformidade clássica da DF poliostótica, sendo observada no fêmur proximal e caracterizada por encurvamento lateral da porção proximal da coxa, alargamento do quadril e encurtamento do membro acometido.

O fêmur é o osso mais acometido na DF monostótica. A lesão em fêmur pode ser tanto assintomática quanto associada à dor, edema e fratura. Outros ossos frequentemente acometidos na DF são: tibia, úmero, costela, clavícula e esqueleto craniofacial. É interessante notar que as lesões ósseas se tornam menos metabolicamente ativas na vida adulta, devido à apoptose ou senescência das células osteoprogenitoras mutadas.

Em relação às dores ósseas na DF, destacamos que a dor localizada pode ser o sintoma inicial da DF; nos pacientes pediátricos, as dores ósseas podem estar associadas a complicações ortopédicas (como fratura iminente ou deformidade) ou a distúrbio metabólico (hipofosfatemia mediada pelo FGF-23); nas mulheres pode haver aumento da dor durante a gestação e oscilação da intensidade da dor durante o ciclo menstrual, devido à presença de receptores estrogênicos no osso displásico.

As fraturas na DF são mais comuns em ossos submetidos à sobrecarga mecânica, e a localização mais frequente é o colo do fêmur. As fraturas são mais comuns na infância do que na idade adulta, e a média de idade das fraturas é de 14,2 anos. As fraturas tendem a acontecer mais cedo nos pacientes com alteração metabólica, como hiperfosfatúria associada ao aumento do FGF-23. Em alguns pacientes, a DF é diagnosticada a partir de um episódio de fratura patológica.

A escoliose representa complicação comum da DF e, raramente, pode ser progressiva e levar ao comprometimento pulmonar.

O acometimento craniofacial na DF pode representar elevado risco de morbidade. A região craniofacial é frequentemente afetada na DF. A morbidade do acometimento do crânio e face está relacionada à complexidade funcional e anatômica, envolvendo risco de acometimento de nervos cranianos (especialmente do nervo óptico e do vestibulo coclear) e de assimetria facial. Nesta localização, o risco de sequelas depende da expansão das lesões, da sua localização e da sua extensão e evolução. Por outro lado, na DF, as lesões craniofaciais podem ser assintomáticas, diagnosticadas incidentalmente. Assimetria facial é um achado comum e frequentemente é a manifestação inicial da DF craniofacial. O acometimento craniofacial é comum na infância, quando frequentemente cursa inicialmente de forma indolor e lentamente progressiva. A seguir, descrevemos as várias repercussões associadas à localização da DF craniofacial:

- **Acometimento do osso temporal:** hipoacusia (leve-moderada e não progressiva em 30%; condutiva e sensorial), distúrbios vestibulares podem estar presentes.
- **Maxilar e mandíbula:** deslocamento da posição dos dentes, alteração da oclusão dentária.
- **Seios da face:** congestão nasal, hiposmia.
- **Base do crânio:** geralmente assintomático; malformação Chiari I e invaginação basilar raramente, cursando com cefaleia.

As manifestações oftalmológicas da DF craniofacial incluem: proptose, hipertelorismo, diplopia, entre outros distúrbios. Embora o acometimento da base do crânio seja comum, podendo cursar com estreitamento do canal óptico, raramente leva à neuropatia óptica. Deve ser observado com atenção que os fatores de risco para perda de visão na DF craniofacial incluem a descompressão sintomática do nervo óptico e o excesso de secreção GH não controlada. Recomenda-se no seguimento de pacientes com DF com acometimento do canal óptico: realização de exames oftalmológicos ao menos anualmente; realização de tomografia computadorizada para avaliar a espessura do nervo da retina; e cirurgia apenas se houver redução da acuidade visual, salientando que a descompressão profilática do nervo óptico é **CONTRAINDICADA** por aumentar o risco de perda da visão.

Pacientes com DF craniofacial podem cursar com complicações orais e dentárias, mais comuns naqueles com hipertireoidismo e hipofosfatemia.

Nos pacientes com DF e SMCA, as lesões ósseas tendem a ser maiores, mais persistentes e cursar com mais complicações do que nos pacientes com DF isolada.

5. Diagnóstico da displasia fibrosa

Os exames de imagem têm grande importância para o diagnóstico, prognóstico e acompanhamento da DF. Os principais exames de imagem na DF são: raio X, cintilografia óssea, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.

Na suspeita da DF, o raio X representa recurso simples e eficiente para a confirmação do diagnóstico. As principais características radiológicas da DF são: substituição do osso normal por osso mais radiotransparente, com aspecto cinzento de “vidro fosco”; aspecto homogêneo, devido à ausência de padrão trabecular; diminuição da distinção entre o córtex e o canal medular; e aumento do diâmetro do osso. O raio X de pelve e do fêmur proximal tem especial relevância no diagnóstico da DF. As figuras 3 e 4 ilustram o aspecto radiológico na DF.

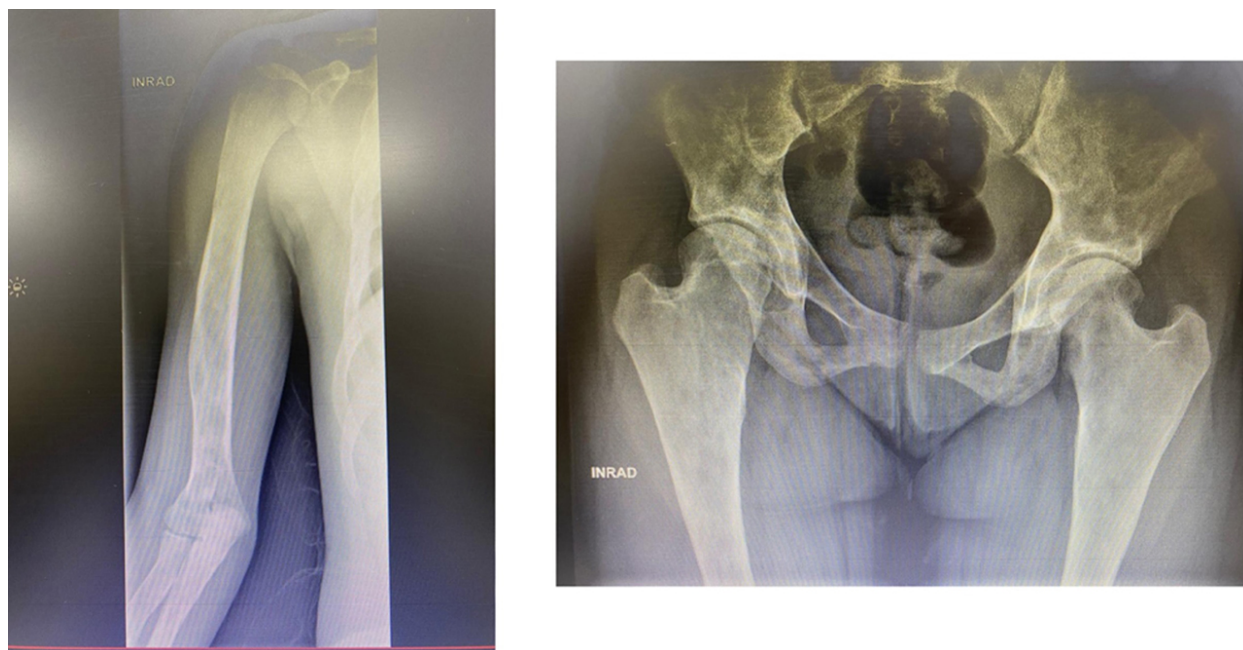


Figura 3. Aspecto radiológico de úmero, bacia e fêmur proximal em paciente com displasia fibrosa poliostótica. Fonte: arquivo pessoal do autor.



Figura 4. Aspecto radiológico de membros inferiores em paciente com displasia fibrosa poliostótica. Fonte: arquivo pessoal do autor.

A cintilografia óssea de corpo inteiro com tecnécio permite a identificação de lesões fibrodisplásicas ativas, que apresentam maior captação do radiotraçador. O exame deve ser solicitado em todos os pacientes diagnosticados ou com suspeita de DF, a partir da idade de 5 anos. A cintilografia óssea de corpo inteiro com tecnécio é capaz de avaliar a extensão da doença e localizar áreas com envolvimento clinicamente significativo. Vale ressaltar que a captação do radiotraçador diminui à medida que as lesões amadurecem. A figura 5 ilustra o aspecto da cintilografia óssea de corpo inteiro com tecnécio na DF.



Figura 5. Aspecto da cintilografia de corpo inteiro com tecnécio em paciente com displasia fibrosa poliostótica. Fonte: arquivo pessoal do autor.

Obs.: aumento da captação do radiotraçador na região craniofacial, membros superiores, quadril e membros inferiores.

Lesões de ossos longos ou de coluna vertebral identificadas na cintilografia devem ser acompanhadas principalmente por meio de exames de raio X. Já as lesões craniofaciais localizadas na cintilografia deverão ser melhor detalhadas por meio de tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética de crânio com a finalidade de reconhecer risco de comprometimento de nervos cranianos.

6. Tratamento da displasia fibrosa

O acompanhamento de pacientes com DF deve ser multiprofissional. O tratamento tem como objetivos principais a preservação de função e a minimização das deformidades. Como a DF pode estar associada à SMCA, é muito importante realizar o rastreamento de endocrinopatias, especialmente puberdade precoce, hipertireoidismo e gigantismo. Evidentemente, se presentes, esses distúrbios deverão ser adequadamente tratados. Do mesmo modo, o raquitismo e/ou osteomalácia hipofosfatêmicos deverão ser pesquisados e tratados de forma eficiente.

O tratamento da DF envolve aspectos clínicos e cirúrgicos. O tratamento cirúrgico visa prevenir e corrigir as deformidades. É muito importante que o profissional com experiência em DF seja capaz de determinar o melhor momento para a cirurgia, levando em consideração que a maior parte das complicações surge na infância e sofre o impacto do crescimento.

O tratamento cirúrgico da DF craniofacial merece atenção especial. A cirurgia tem importante papel no tratamento da DF craniofacial. No entanto, deve-se ter em mente que os resultados podem ser limitados pelo crescimento das lesões após a cirurgia. Os procedimentos cirúrgicos mais extensos, com instalação de implantes, são mais eficazes, mas também envolvem maior morbimortalidade. Também deve ser considerado que a recorrência das lesões é menor após cirurgias realizadas em pacientes maiores que 16 anos. Em pacientes pediátricos com DF craniofacial, as indicações de procedimentos cirúrgicos são: comprometimento de função; maloclusão grave; neuropatia compressiva; e obstrução de canal óptico com redução da visão. Conforme citado anteriormente, a descompressão profilática do nervo óptico aumenta o risco de perda de visão e é, portanto, contraindicada!

No seguimento ambulatorial dos pacientes com DF, as complicações devem ser monitoradas rotineiramente. A DF craniofacial requer que a visão e audição sejam avaliadas periodicamente. Pacientes com acometimento craniofacial devem ser rastreados quanto a sintomas capazes de indicar maior morbimortalidade, destacando-se: cefaleia, dor cervical e perda de equilíbrio. Pacientes com DF em ossos longos e na coluna devem ser avaliados periodicamente por ortopedista. O cuidado fisioterápico na DF permite que o tempo de imobilização após traumas ou cirurgias seja abreviado, determinando redução da reabsorção óssea e da fragilidade óssea. A transformação maligna na DF pode variar entre 0,4% e 4,0% de acordo com a casuística, sendo o osteosarcoma a malignidade mais associada.

O tratamento medicamentoso da DF envolve basicamente os aminobisfosfonatos e o denosumabe. Ambos atuam inibindo a ação osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea. Como no processo de remodelação óssea existe ação concomitante entre osteoblastos e osteoclastos, que constituem a unidade multicelular básica, ao se inibir a reabsorção óssea haverá também redução da ação osteoblástica e da formação óssea, o que pode ajudar no controle da expansão das lesões fibrodisplásicas.

Os aminobisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, com elevada afinidade pelos cristais de hidroxapatita. Eles atuam na via do mevalonato, onde inibem a farnesil difosfato sintase, enzima importante para a ação e sobrevivência dos osteoclastos. A ação dos aminobisfosfonatos resulta em perda da borda em escova dos osteoclastos e alteração do seu citoesqueleto, e, conseqüentemente, em diminuição da reabsorção óssea. A ação depende da sua incorporação na matriz óssea. Os mais utilizados em pediatria são o pamidronato de sódio e o ácido zoledrônico. Ambos possuem um agrupamento amina na sua estrutura. No caso do ácido zoledrônico, o agrupamento amina está inserido em anel heterocíclico, o que lhe confere maior potência.

Devemos lembrar que a DF decorre da incompleta diferenciação das células da linhagem osteogênica em osteoblastos. Portanto, a DF está associada a defeito dos osteoblastos, e os osteoclastos não parecem ter papel relevante na fisiopatologia da DF. Assim, não é surpreendente a ausência de evidência de benefícios dos aminobisfosfonatos na DF em relação a diversos aspectos, como: qualidade e composição dos ossos afetados; controle da expansão das lesões e deformidades; e mudança da composição das lesões.

Na DF craniofacial, a eficácia parece ainda pior. Por outro lado, os aminobisfosfonatos endovenosos podem ser úteis no tratamento da dor relacionada à displasia fibrosa. Na prática ambulatorial, os pacientes com DF associam o tratamento com aminobisfosfonatos à maior resistência óssea e melhor capacidade para deambulação. Quando houver indicação, eles podem ser utilizados em pacientes pediátricos com DF nas seguintes doses endovenosas: - pamidronato de sódio: 1 mg/kg/dia em ciclos de 3 dias a cada 6 meses; deve-se diluir cada mg do medicamento em 10 mL de SF, e fazer a infusão em bomba de infusão durante 4 horas; - ácido zoledrônico: dose única a cada 6 meses na dose de 0,025-0,05 mg/kg; deve-se diluir em 100 mL de SF, e fazer a infusão em 1 hora. Pacientes adultos tratados com aminobisfosfonatos podem apresentar como complicação a osteonecrose de mandíbula (presente em 5,4% de adultos com DF tratados com esse medicamento). Tal complicação não tem sido observada nos pacientes tratados com aminobisfosfonatos por diferentes condições. Algumas recomendações devem ser observadas ao se optar pelo tratamento da DF com aminobisfosfonatos: utilizá-los por via endovenosa na menor dose efetiva e no intervalo mais longo possível; interromper o tratamento se não houver melhora após 3 ciclos de pamidronato ou 3 infusões de ácido zoledrônico; e limitar o uso para alívio da dor.

Antes de abordar o tratamento com denosumabe é importante saber sobre o sistema osteoprotegerina (OPG) — RANKL — RANK. Esse sistema tem papel relevante no controle da maturação dos osteoclastos. O RANK (receptor ativador do fator nuclear kB) está localizado nas células progenitoras dos osteoclastos. O ligante do RANK (RANKL) e a OPG são produzidos pelos osteoblastos. A ligação do RANKL ao seu receptor (RANK) estimula a diferenciação das células progenitoras dos osteoclastos em osteoclastos maduros, levando ao aumento da atividade osteoclástica e da reabsorção óssea. Ao contrário, a ligação do RANKL à OPG impede a interação RANKL-RANK, assim reduzindo a maturação dos osteoclastos. O denosumabe é um anticorpo monoclonal anti RANKL, da classe IgG2. Portanto, o denosumabe é um inibidor da reabsorção óssea, com ação específica, potente e reversível. Sua ação independe da incorporação na matriz e ocorre diretamente sobre os precursores dos osteoclastos.

É importante considerar que a meia-vida do denosumabe é curta, de forma que os efeitos terapêuticos remitem rapidamente após sua descontinuação (característica diferente da dos aminobisfosfonatos), o que resulta em importante rebote da remodelação óssea. No rebote observa-se significativo aumento dos marcadores de reabsorção, atingindo valores 60% acima dos valores pré-tratamento, e levando até 2 anos para se igualarem aos valores pré-tratamento. O rebote pode estar relacionado à “up-regulation” de fatores promotores dos osteoclastos e às alterações na produção do RANKL/OPG. Representam fatores de risco para o rebote: uso de doses maiores de denosumabe, maior duração do tratamento e maior remodelação óssea basal (pacientes pediátricos, por exemplo). O rebote pode cursar com complicações com potencial de gravidade, como: hipercalcemia: mais comum em crianças, pode ser grave (calcemia total superior a 14 mg/dL); fraturas vertebrais por compressão em adultos. A administração de aminobisfosfonatos em período próximo da suspensão do denosumabe pode reduzir a intensidade do rebote. No entanto, ainda não existem práticas clínicas standardizadas quanto a esta conduta. Há dúvida também sobre a possibilidade de o denosumabe interferir na modelação óssea, o que poderia prejudicar o crescimento dos pacientes pediátricos.

A partir dos resultados obtidos em estudo do NIH, realizado com 8 mulheres com DF tratadas com denosumabe na dose de 120 mg/mês durante 6 meses, os autores

concluíram que: “Novos estudos serão necessários para que o potencial benefício do denosumabe no tratamento da DF seja estabelecido”. No momento, o seu uso deve estar restrito ao tratamento de pacientes com elevada morbidade, conduzido por clínicos experientes no manejo de doenças metabólicas ósseas complexas. Atualmente, há estudo em andamento, em fase 2, investigando em pacientes pediátricos a eficácia do denosumabe em dose baixa quanto à prevenção da expansão das lesões fibrodisplásicas relacionada à idade.

7. Referências

- Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015. pp. 1993–2023.
- Farfel Z, Bourne H, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. *N Engl J Med*. 1999;340(13):1012-20.
- Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004;145(12):5459–64.
- Szymczuk V, Taylor J, Boyce AM. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Clinical and Therapeutic Implications. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Apr;21(2):147-153.
- Riminucci M, Saggio I, Robey PG, Bianco P. Fibrous dysplasia as a stem cell disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(Suppl 2):P125–31. 10.1359/jbmr.06s224. [PubMed: 17229001].
- Gun ZH, Arif A, Boyce AM. Fibrous dysplasia in children and its management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024 Feb 1;31(1):60-66.
- Castro LF *et al*. Safety and Efficacy of Denosumab for Fibrous Dysplasia of Bone. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):766-768.
- Di Caprio MR, Enneking WF. Current concepts review: fibrous dysplasia. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2005;87:1848-1864.
- Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 957-64, 2001.
- Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. From the Laboratory to the Patient. San Diego: Academic Press; 2000.
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*;12:6222-30, 2006.
- Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*; 119:S150-62, 2007.
- Dong YK. Current concepts of craniofacial fibrous dysplasia: pathophysiology and treatment. *Arch Craniofac Surg*. 2023: Vol.24 No.2, 41-51.
- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001;142(12):5050-5.
- Pan KS, Boyce AM. Denosumab treatment for giant cell tumors, aneurysmal bone cysts, and fibrous dysplasia—risks and benefits. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Apr;19(2):141-150.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. A displasia fibrosa (DF) e a síndrome de McCune-Albright compartilham um mesmo mecanismo molecular. Assinale a alternativa correta:

- a) Decorrem de mutações germinativas no gene GNAS1, com padrão hereditário autossômico dominante.
- b) Resultam de mutações ativadoras pós-zigóticas do gene GNAS1, levando a mosaico somático.
- c) São causadas por mutações inativadoras da subunidade α da proteína G, com redução do AMPc.
- d) Estão associadas principalmente a defeitos primários da função osteoclástica.

2. Na fisiopatologia da displasia fibrosa, o aumento da produção local de FGF-23 pode resultar em:

- a) Hipercalcemia persistente por aumento da reabsorção óssea.
- b) Raquitismo ou osteomalácia hipofosfatêmicos por aumento da fosfatúria.
- c) Supressão da atividade osteoclástica e redução do remodelamento ósseo.
- d) Aumento da mineralização óssea e elevação da densidade mineral óssea.

3. Em relação ao acometimento craniofacial na displasia fibrosa, assinale a alternativa correta:

- a) A descompressão profilática do nervo óptico é recomendada na presença de estreitamento do canal óptico.
- b) O risco de neuropatia óptica é alto e independente de sintomas visuais.
- c) A cirurgia está indicada apenas diante de comprometimento funcional ou redução da acuidade visual.
- d) As lesões craniofaciais são raras na infância e, quando presentes, geralmente assintomáticas e estáveis.

CAPÍTULO 26

Principais alterações ortopédicas nas doenças osteometabólicas pediátricas

Ellen de Oliveira Goiano

1. Introdução

As doenças osteometabólicas são um grupo de afecções que afetam o metabolismo ósseo, resultando em alterações na formação, estrutura e densidade dos ossos. Diferentemente do que ocorre com os adultos, em que a mais conhecida é a osteoporose, na infância essas doenças podem ser hereditárias ou secundárias a outras condições crônicas. Essas condições podem levar a problemas ósseos como fragilidade, deformidades, dor e risco aumentado de fraturas.

Hoje, as doenças osteometabólicas envolvem um grupo de alterações que variam em sintomas e gravidade. Existem cerca de 120 tipos identificáveis geneticamente, segundo o site da *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) e da *International Osteoporosis Foundation* (IOF). Elas podem ser divididas entre alterações osteometabólicas que envolvem:

- Função alterada de osteoclastos, osteoblastos e osteócitos;
- Função alterada da matriz de proteínas ósseas;
- Mutações de fatores de crescimento e citocinas;
- Atividade alterada dos hormônios calciotrópicos.

Conhecer a origem do distúrbio osteometabólico nos ajuda a entender melhor a doença e a propor a melhor abordagem para cada situação.

2. Doenças osteometabólicas e deformidades ósseas

As deformidades e fraturas causadas por essas doenças são causas frequentes de procura pelo ortopedista. As doenças raras, tanto as displasias ósseas quanto as doenças osteometabólicas infantis, necessitam de um certo protocolo diagnóstico, que envolve: uma boa anamnese e seu respectivo exame físico; os exames laboratoriais do metabolismo ósseo; o inventário radiográfico (quadro 1); e, quando possível, o exame genético complementar.

Região	Incidências
Crânio	PA/Perfil
Coluna torácica e lombar	AP/Perfil
Continua na próxima página.	

Região	Incidências
Tórax	AP
Pelve	AP
Membros superiores	AP
Punho e mãos	PA
Panorâmico de membros inferiores	AP
Pés com carga	AP/Perfil

Quadro 1. Avaliação radiográfica para crianças com suspeita de doenças osteometabólicas.

Legenda: PA: posteroanterior; AP: anteroposterior.

Entre as deformidades principais temos o varo (arqueamento) e o valgo (deformidade em tesoura) dos joelhos, que são facilmente visualizados tanto pela família quanto pelo pediatra da criança. No entanto, outras deformidades dos membros inferiores menos comuns, como o varo dos quadris ou valgo dos tornozelos, podem passar despercebidas. Escoliose e cifose toracolombar são alterações da coluna que também necessitam de atenção e acompanhamento.

As doenças osteometabólicas que mais afetam crianças e adolescentes incluem:

Raquitismo

É a doença mais comum. Caracteriza-se por uma deficiência grave de vitamina D, cálcio ou fósforo, minerais essenciais para a formação dos ossos. A falta deles leva a um “amolecimento” e enfraquecimento dos ossos, resultando em deformidades esqueléticas, como pernas arqueadas (joelho varo) ou pernas em X (joelho valgo), baixa estatura e atraso no desenvolvimento. O raquitismo pode ser nutricional (devido a uma dieta deficiente ou pouca exposição ao sol) ou genético (por exemplo, raquitismo hipofosfatêmico familiar). O raquitismo nutricional continua sendo um problema de saúde global. O manejo ideal das deformidades coronais do joelho em crianças/adolescentes com raquitismo nutricional já tratado ainda permanece incerto, mas estudos recentes sugerem que crianças com menos de 8 anos devem ter a oportunidade de desenvolver a remodelação espontânea após seguimento de pelo menos 1 ano da cura, particularmente aquelas com deformidades moderadas ≤ 16 graus. Isso independe do sexo, da direção da deformidade e da lateralidade.

No caso do raquitismo hipofosfatêmico (ligado ao X), a literatura sugere que até 65% dos pacientes necessitarão de intervenção cirúrgica para deformidade de membros inferiores (figura 1), apesar do tratamento médico ideal. A presença de uma mutação definida no gene PHEX aparentemente não prevê a necessidade de uma cirurgia futura, nem o gênero ou o histórico familiar. Os níveis séricos de fosfato abaixo do considerado normal também não parecem ser preditivos da necessidade de cirurgia.



Figura 1. Paciente com raquitismo hipofosfatêmico, evidenciando varo de fêmures e tíbias, clínica e radiograficamente, na radiografia panorâmica de membros inferiores. Fonte: arquivo pessoal da autora.

A despeito das incertezas que envolvem a necessidade e o momento ideal para uma intervenção cirúrgica, as osteotomias com fixação por placas e parafusos (figura 2) ou com fixadores externos estão hoje mais restritas ao tratamento de crianças mais velhas e adolescentes, que ainda necessitam de correções agudas e não têm mais tempo hábil de crescimento residual; enquanto as hemiepifisiodeses, seja com placas de crescimento guiado ou com parafusos transfisários, estão mais indicadas em pacientes que podem aguardar a correção progressiva com o crescimento da própria placa de crescimento (fise) funcionante da criança (figura 3, A e B). A literatura atual sugere que, além de mais conservadoras, essas cirurgias têm menor tendência de recidiva. Para pacientes com fises fechadas ainda é possível a correção das deformidades por meio de osteotomias com uso de fixadores externos para correções agudas ou graduais, dependendo do grau de deformidade. Ainda não temos dados suficientes para saber como as deformidades e as próprias cirurgias se comportarão com o uso das terapias mais modernas, como o Burosumabe®, mas artigos recentes sugerem que a tendência é de que as correções e recuperações pós-operatórias sejam mais rápidas.

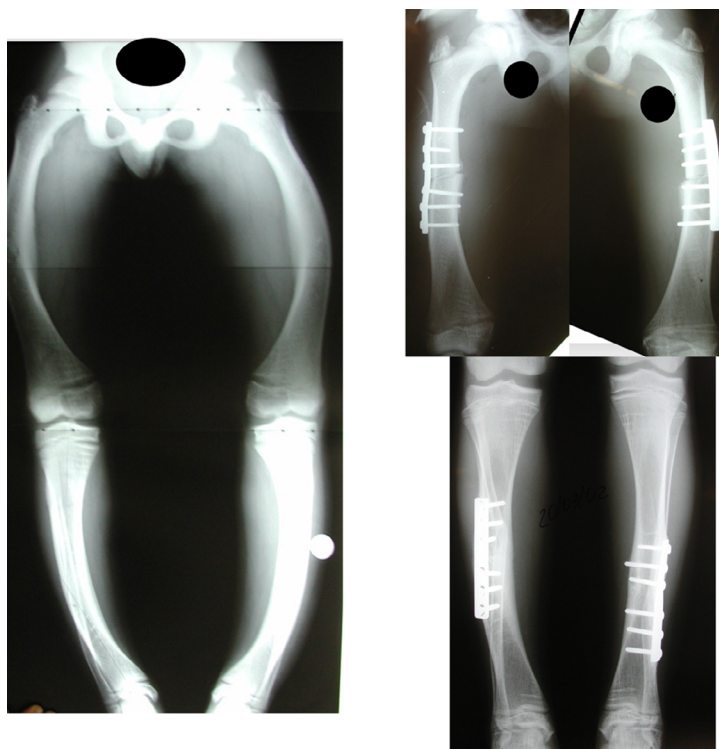


Figura 2. Radiografias de paciente com raquitismo hipofosfatêmico após tratamento cirúrgico, com osteotomias e fixação com placas e parafusos. Fonte: arquivo pessoal da autora.

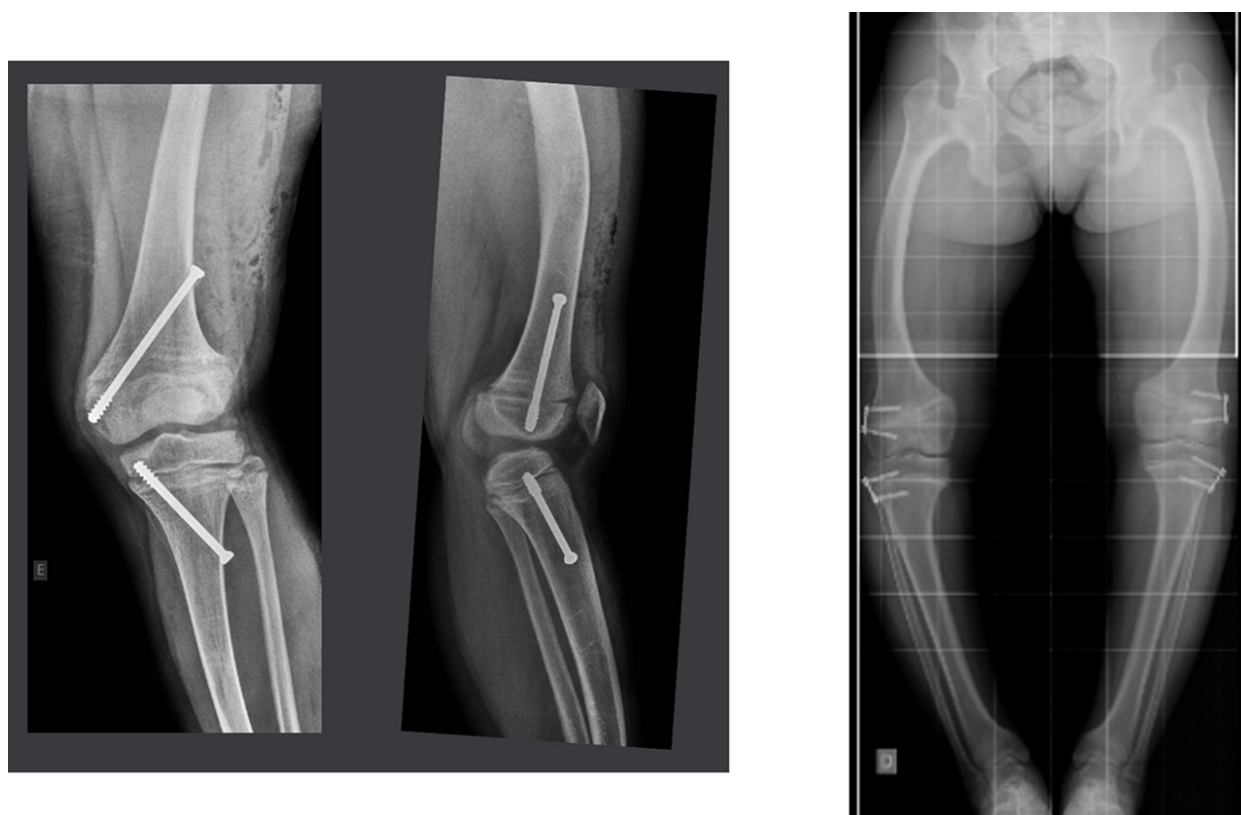


Figura 3. Radiografias de pacientes com raquitismo hipofosfatêmico após tratamento cirúrgico, com hemiepifisiodese por parafusos (A) e placas de crescimento guiado (B). Fonte: arquivo pessoal da autora.

Osteogênese imperfeita (OI)

Conhecida popularmente como “doença dos ossos de vidro”, a OI é uma doença genética rara que causa fragilidade óssea extrema. O defeito está predominantemente na produção de colágeno tipo I, uma proteína fundamental para a estrutura dos ossos. Suas principais características são múltiplas fraturas, que podem ocorrer com traumas mínimos ou até mesmo sem causa aparente, e baixa estatura. Outros sinais incluem esclera (parte branca do olho) azulada ou acinzentada, dentes frágeis e frouxidão capsuloligamentar.

O tratamento ortopédico desses pacientes vai variar conforme a gravidade do acometimento. De forma geral, usamos a classificação de Sillence atualizada para determinar o tipo de OI. Podemos tratar as deformidades de forma “preventiva”, com osteotomias corretivas no centro da deformação em um único ou em múltiplos estágios, ou podemos tratar as fraturas com osteossíntese, sendo introduzida diretamente pelo foco fraturário. O importante nesses casos é não esquecer o princípio de estar tratando um osso com fragilidade óssea acentuada, que não pode depender de sua cortical para a manutenção da osteossíntese. Por isso, na OI, sempre que possível, utilizamos hastes intramedulares. Elas funcionam ao mesmo tempo como material de síntese no tratamento das fraturas e como tutores ósseos, permitindo que o osso se desenvolva ao longo de seu próprio eixo. No caso das crianças menores é particularmente mais importante o tratamento preventivo com as hastes telescópicas (que acompanham o crescimento da criança) (figura 4), pois além de proteger contra novas fraturas, guiam o crescimento linear dos ossos longos.

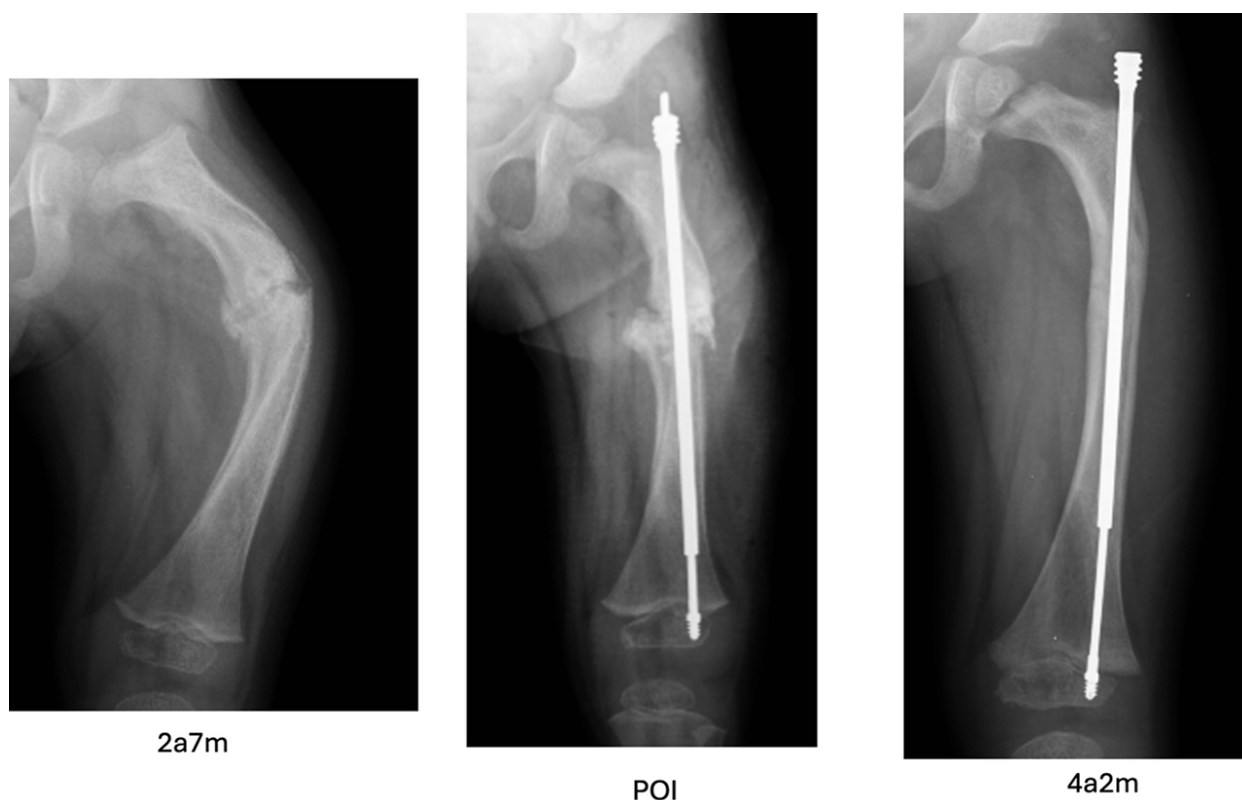


Figura 4. Paciente com osteogênese imperfeita após fratura do fêmur (A) no pós-operatório imediato (B) e no pós-operatório tardio, evidenciando a telescopagem e o crescimento ósseo. Fonte: arquivo pessoal da autora.

Na direção oposta à osteogênese imperfeita estão os ossos com fragilidade óssea por doenças esclerosantes, como a picnodisostose e a osteopetrose.

Picnodisostose

A picnodisostose é uma doença lisossômica genética de herança autossômica recessiva, caracterizada por osteosclerose do esqueleto, baixa estatura e ossos frágeis. A prevalência exata é desconhecida, mas é inferior a 1/100.000.

O local da mutação foi mapeado no cromossomo 1q21. As mutações nessa região levam à deficiência de catepsina K, que está envolvida no processo de reabsorção óssea, sendo altamente expressa em osteoclastos.

A displasia é caracterizada por baixa estatura e membros curtos. Os pacientes na idade adulta não ultrapassam 150 cm de altura e têm mãos curtas e grossas com grandes unhas (figura 5). A mandíbula é pequena, com o ângulo obtuso, levando a um queixo muito pequeno. O nariz é protuberante e as escleras azuladas. Os dentes apresentam atraso na aparência e desordem, quando presentes.



Figura 5A. Mãos de paciente com picnodisostose: as mãos são curtas, grossas e com grandes unhas. Fonte: arquivo pessoal da autora.

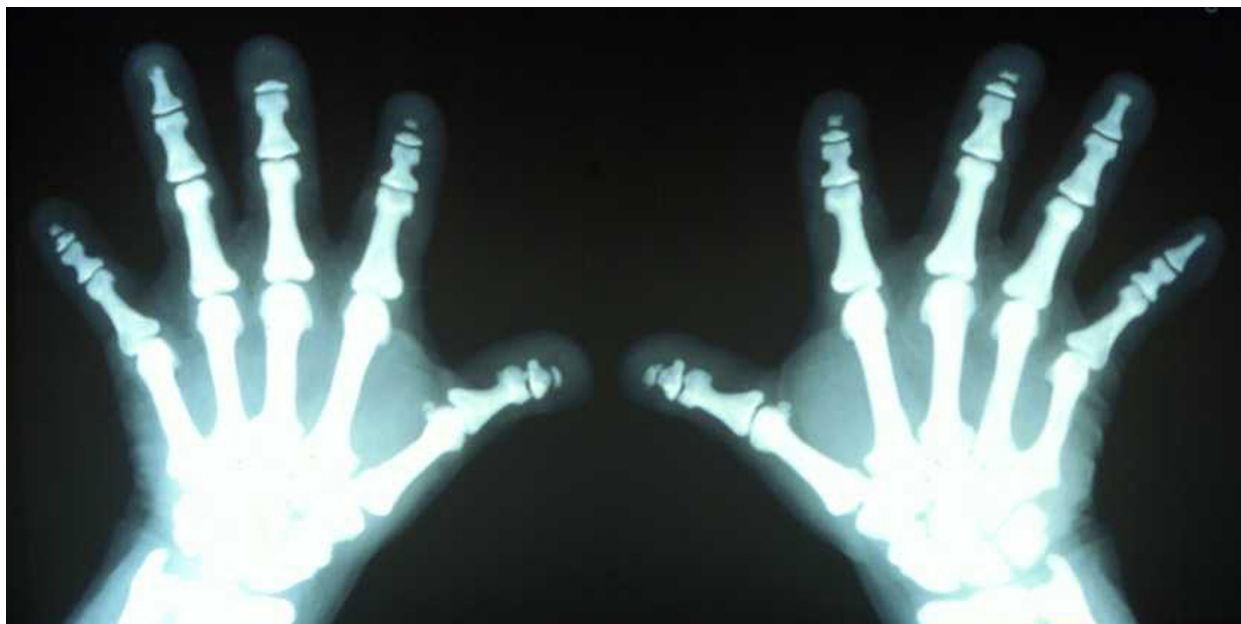


Figura 5B. Radiografia mostrando acro-osteólise das falanges distais do indicador e dedo médio, bilateralmente, de paciente com picnodisostose. Fonte: arquivo pessoal da autora.

O tratamento ortopédico consiste no cuidado e prevenção de fraturas. As fraturas por estresse podem ocorrer com um trauma mínimo e há propensão pelos metatarsos. Existem relatos na literatura de que a cicatrização da fratura é normal, enquanto outros apontam que a formação de calo ósseo é fraca. A maioria das fraturas por estresse resulta em pouca ou nenhuma dor, mesmo quando ocorrem em ossos que suportam peso (figura 6). Quando há necessidade cirúrgica, as dificuldades técnicas são semelhantes às do tratamento das fraturas em pacientes com osteopetrose.



Figura 6. Radiografias da perna esquerda de paciente com picnodisostose com fratura transversa da tíbia e fíbula. A: em perfil; B: em anteroposterior, com imobilização gessada. Fonte: arquivo pessoal da autora.

Espondilólise pode ocorrer. A espondilólise aparente na segunda vértebra cervical, semelhante à “fratura do enforcado”, resulta de fendas nos pedículos de C2, mas raramente leva à instabilidade.

Osteopetrose

A osteopetrose é uma displasia óssea rara, descrita pela primeira vez por Albers-Schönberg em 1904 e denominada osteopetrose por Karshner, em 1926. A displasia é caracterizada pela falha dos osteoclastos em reabsorver os ossos. Condroide calcificado e osso primitivo persistem e levam à osteosclerose e ao aumento da fragilidade dos ossos.

A pesquisa genética molecular delineou várias formas da doença. Ela costuma ser subdividida clinicamente na forma congênita clássica, conhecida como osteopetrose maligna, em duas formas mais brandas, conhecidas como osteopetrose benigna ou tarda, e uma forma ligada à acidose tubular renal.

O quadro clínico predominante da osteopetrose são as fraturas, deformidades, dor óssea, dorsalgia e osteomielite. As fraturas patológicas são comuns, sobretudo na doença de Albers-Schönberg devido à natureza quebradiça dos “ossos de mármore” (figura 7). A linha de fratura geralmente é transversal e já houve relatos de epifisiólise da cabeça femoral. O calo da fratura é produzido — embora a cicatrização geralmente seja lenta, ela produz um calo normal. O fêmur proximal é particularmente propenso a fraturas, e coxa vara pode se desenvolver como resultado das tensões de cisalhamento no colo femoral osteopetrótico. Osteomielite de mandíbula é comum em pacientes com osteopetrose por causa da resistência reduzida à infecção.



Figura 7. Radiografia em AP da pelve e coxas demonstrando a densidade aumentada e a evidente osteosclerose da bacia e dos fêmures. Fonte: arquivo pessoal da autora.

As fraturas podem ser tratadas por métodos convencionais, mas a consolidação pode ser demorada. A redução incruenta da maioria das fraturas pediátricas da tíbia e dos membros superiores leva à consolidação sem maiores problemas. A fixação interna das fraturas pode ser mais desafiadora e tecnicamente exigente, podendo ocorrer fraturas intraoperatórias em virtude da dureza do osso osteopetrótico, que é difícil de perfurar ou escarear. Ainda assim, a preferência é pela fixação com placa e parafusos pela dificuldade

ainda maior de utilização de hastes intramedulares (figura 8). Pseudartrose na região proximal do fêmur pode ocorrer e osteotomias corretivas podem falhar se a fixação for inadequada.



Figura 8. Radiografia de frente dos ossos da perna evidenciando esclerose em toda a diáfise tibial bilateral e fraturas consolidadas após tratamento com placas e parafusos. Fonte: arquivo pessoal da autora.

Osteoporose juvenil idiopática

Enquanto a osteoporose é mais comum em idosos, ela raramente afeta a infância, podendo ser uma condição secundária a outras doenças crônicas, como as que necessitam de uso prolongado de corticosteroides, ou ter origem indefinida, que reconhecemos como idiopática. O principal sintoma é a diminuição da densidade óssea, o que aumenta o risco de fraturas por fragilidade, especialmente em vértebras que acabam por sofrer o que chamamos de fraturas por compressão, aumentando a cifose torácica ou toracolombar. Cirurgias raramente são necessárias, mas monitorar o bom funcionamento medular e das raízes nervosas é importante. Em outros casos, como na escoliose acentuada, quando há comprometimento cardiorrespiratório, as cirurgias podem se tornar inevitáveis, mas, felizmente, esses casos são raros em nossa rotina.

3. O papel do ortopedista pediátrico

O ortopedista pediátrico é um especialista fundamental no diagnóstico e tratamento dessas doenças, pois, assim como o endocrinologista, ele entende as particularidades do esqueleto em crescimento. Muitas vezes, por serem as deformidades um sinal visível para pais e cuidadores, o ortopedista é a porta de entrada dos pacientes raros no sistema de saúde, sendo o primeiro a ter contato com eles.

Em diversos momentos, seu papel envolve o diagnóstico, pois ele é um profissional treinado para identificar os sinais e sintomas que podem ser confundidos com variações normais do crescimento infantil, como deformidades de membros e alterações na marcha. Ele solicita exames como radiografias, densitometria óssea e exames de sangue e urina para avaliar a saúde óssea e identificar desequilíbrios.

Também há um papel importante dentro do cuidado multidisciplinar do paciente com distúrbios osteometabólicos no que diz respeito ao tratamento clínico, pois, em conjunto com outros especialistas (como endocrinologistas e geneticistas), o ortopedista pediátrico monitora a saúde óssea da criança. Ele pode indicar inicialmente o uso de terapias medicamentosas disponíveis para fortalecer os ossos, além de recomendar fisioterapia e atividades físicas adequadas.

Mas é no tratamento cirúrgico que o ortopedista pediátrico tem um papel crucial, pois atua diretamente na correção de deformidades e no tratamento de fraturas. Ele pode realizar cirurgias para realinhar ossos deformados, corrigir angulações ou estabilizar fraturas recorrentes.

Em resumo, o ortopedista pediátrico dentro da equipe multidisciplinar é essencial para gerenciar as consequências ortopédicas dessas doenças, trabalhando para minimizar as deformidades, prevenir novas fraturas e garantir que a criança tenha a melhor qualidade de vida possível durante seu crescimento.

4. Referências

Masi L, Agnusdei D, Bilezikian J *et al.* Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. *Osteoporos Int* 26, 2529–2558 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3188-9>.

Baraka MM, Samir S, Mahmoud S, El-Sobky TA. Most Coronal Knee Deformities of Healed Nutritional Rickets Under 8 Years of Age Remodel Spontaneously: Building Evidence for Practice Change. *J Pediatr Orthop*. 2025 Jul 3. doi: 10.1097/BPO.0000000000003028. Epub ahead of print. PMID: 40605775.

Horn A, Wright J, Bockenbauer D, Van't Hoff W, Eastwood DM. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphataemic rickets. *J Child Orthop*. 2017 Aug 1;11(4):298-305. doi: 10.1302/1863-2548.11.170003. PMID: 28904636; PMCID: PMC5584499.

Evans GA, Arulanantham K, Gage JR. Primary hypophosphataemic rickets. Effect of oral phosphate and vitamin D on growth and surgical treatment. *J Bone Joint Surg [Am]* 1980;62-A:1130-1138.

Hsin-Sung Chiu, Meng-Ju Melody Tsai, Ting-Ming Wang, Ni-Chung Lee, Yi-Ching Tung. Effective bone healing after corrective osteotomy in a patient with FGF23-related hypophosphatemic disease using short-term burosumab treatment. *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 124, Issue 1, 2025, Pages 87-90. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.10.004>.

Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014 Jun;164A(6):1470-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36545. Epub 2014 Apr 8. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1178. PMID: 24715559; PMCID: PMC4314691.

Goiano EO, Akkari M, Costa PH, Makishi MR, Santili C. Treatment of osteogenesis imperfecta using the Fassier-Duval telescopic rod. *Acta Ortop Bras*. [online]. 2023;31(3)Esp.: Page 1 of 5. Available from: <http://www.scielo.br/aob>.

Goiano EO, Akkari M, Santili C, Cap. 61- Doenças ósseas esclerosantes: osteopetrose, picnodisostose e outras, Diagnóstico Diferencial. In: Oliveira LG. *Tratado de Doenças Osteometabólicas da ABOOM*. Ed. Kelps, 2020. ISBN: 9786558590811. p. 957-976.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Em crianças com raquitismo nutricional previamente tratado, a conduta frente às deformidades coronais do joelho deve considerar:

- a) Correção cirúrgica imediata em todos os casos, independentemente da idade.
- b) Observação e seguimento por pelo menos 1 ano em crianças menores de 8 anos com deformidades moderadas.
- c) Indicação cirúrgica baseada apenas no sexo e na lateralidade da deformidade.
- d) Correção cirúrgica obrigatória quando o ângulo for inferior a 10 graus.

2. No manejo ortopédico da osteogênese imperfeita, o uso preferencial de hastes intramedulares se justifica principalmente porque:

- a) Elas promovem maior rigidez cortical e bloqueiam o crescimento ósseo.
- b) Elas reduzem a necessidade de tratamento clínico concomitante.
- c) Elas funcionam como material de síntese e como tutor ósseo ao longo do eixo de crescimento.
- d) Elas eliminam completamente o risco de novas fraturas.

3. Em relação às doenças esclerosantes ósseas, como a picnodisostose e a osteopetrose, assinale a alternativa correta:

- a) A alta densidade óssea confere proteção contra fraturas.
- b) A consolidação óssea é sempre ausente, levando invariavelmente à pseudartrose.
- c) A fixação cirúrgica é simples devido à elevada resistência do osso.
- d) As fraturas podem ocorrer com traumas mínimos, apesar da osteosclerose.

CAPÍTULO 27

Direitos dos pacientes com doenças osteometabólicas raras

Lena Stilianidi Garcia

1. Introdução

As doenças osteometabólicas raras na infância representam um grupo heterogêneo de condições genéticas ou adquiridas que afetam o metabolismo ósseo, levando a comprometimentos esqueléticos, motores e sistêmicos. Muitas dessas doenças, por sua natureza progressiva e impacto funcional, são reconhecidas como causas de deficiência física, exigindo atenção especial do ponto de vista clínico, social, administrativo e jurídico.

O acompanhamento desses pacientes vai além da prescrição medicamentosa: envolve garantir direitos fundamentais, como acesso à saúde, à educação, à inclusão social e ao suporte psicossocial para as famílias. O presente capítulo propõe-se a integrar os saberes da endocrinologia pediátrica e do direito para oferecer aos profissionais da saúde uma visão ampliada dos direitos dos pacientes com doenças osteometabólicas raras, com base em legislações nacionais e internacionais vigentes.

2. As doenças osteometabólicas raras e a deficiência

A deficiência física, segundo o artigo 2º da Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146/2015), refere-se a impedimentos de longo prazo de natureza física que, em interação com diversas barreiras, podem obstruir a participação plena e efetiva da pessoa na sociedade em igualdade de condições com as demais.

Entre os exemplos de doenças osteometabólicas raras que podem configurar deficiência física estão a osteogênese imperfeita, a displasia diastrófica, a hipofosfatasia, o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e diversas formas de displasia esquelética, como acondroplasia e hipocondroplasia, além das síndromes genéticas com baixa estatura caracterizadas como menos 3 desvios padrões nas curvas da Organização Mundial da Saúde para idade e sexo. Essas condições frequentemente resultam em baixa estatura grave, deformidades ósseas, limitação da marcha, fraturas recorrentes e necessidade de dispositivos de locomoção.

Reconhecer o enquadramento legal dessas enfermidades como deficiências é fundamental para garantir acesso a direitos como benefícios previdenciários, isenções fiscais, inclusão educacional e priorização no atendimento em saúde. Além disso, abre caminho para o enfrentamento das barreiras atitudinais, arquitetônicas e comunicacionais que dificultam a inclusão social efetiva.

3. Direitos das pessoas com deficiência: fundamentos legais

A Constituição Federal de 1988 estabelece a dignidade da pessoa humana como um dos fundamentos da República (art. 1º, III) e garante o direito à saúde (art. 196º), à proteção da infância (art. 227º) e à igualdade de oportunidades. Também prevista na carta magna, a equidade que disciplina tratar os desiguais com desigualdade, na medida de suas desigualdades, é um princípio fundamental que garante que cada pessoa receba o cuidado de que realmente precisa, mesmo que isso signifique oferecer recursos diferentes para pessoas diferentes.

O Brasil é signatário da Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência da Organização das Nações Unidas, ratificada pelo Decreto nº 6.949/2009 com *status* de emenda constitucional, portanto com poder jurídico de força constitucional. Como prevê a Pirâmide de Kelsen, que organiza o ordenamento jurídico em níveis hierárquicos, no topo, como norma suprema, está a Constituição Federal, seguida de emendas constitucionais, leis complementares e ordinárias, decretos, portarias e outras normas inferiores, estruturando o princípio da hierarquia das normas. Esse tratado internacional assegura às pessoas com deficiência os mesmos direitos humanos e liberdades fundamentais, promovendo o respeito pela dignidade inerente e a autonomia individual.

O Estatuto da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146/2015) reforça o dever do Estado em assegurar e promover, em condições de igualdade, o exercício dos direitos e das liberdades fundamentais por pessoas com deficiência, inclusive aquelas com doenças raras que se enquadram nesse conceito jurídico.

4. O acesso ao diagnóstico e tratamento no SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) é regido pelos seguintes princípios: universalidade, segundo o qual todas as pessoas, sem discriminação de qualquer natureza, têm direito de acesso às ações e serviços de saúde; integralidade, que prevê que a assistência à saúde deve ser completa, abrangendo promoção, prevenção, tratamento e reabilitação, de forma contínua e articulada, considerando o indivíduo em todas as suas necessidades; e equidade, que consiste em oferecer tratamento desigual aos desiguais, na medida de suas diferenças, para reduzir iniquidades. No entanto, pacientes com doenças raras frequentemente enfrentam obstáculos para obter diagnóstico precoce e acessar exames especializados, terapias avançadas e equipes multiprofissionais. Essa dificuldade infringe o direito constitucional à saúde e compromete a qualidade de vida das crianças, adolescentes e adultos afetados.

A Portaria GM/MS nº 199/2014 institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, prevendo a criação de centros de referência, linhas de cuidado e protocolos clínicos. Ainda assim, a cobertura efetiva permanece desigual entre as regiões brasileiras, gerando uma dependência crescente da judicialização para garantir acesso a medicamentos, exames genéticos e terapias específicas.

5. Direitos específicos aplicáveis às crianças e adolescentes com doenças raras

O Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA — Lei nº 8.069/1990) assegura prioridade absoluta a esse público, incluindo o direito à saúde com tratamento adequado e especializado. Crianças com doenças osteometabólicas raras podem necessitar de próteses, cadeiras de rodas, suporte psicossocial e acompanhamento escolar diferenciado.

A inclusão escolar deve ser assegurada com acessibilidade física, materiais adaptados e formação dos profissionais da educação, conforme a Política Nacional de Educação Especial na Perspectiva da Educação Inclusiva.

6. Direito à informação, ao consentimento e à proteção da intimidade

O Código de Ética Médica e a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD — Lei nº 13.709/2018) asseguram o direito dos pacientes e de seus responsáveis ao acesso à informação clara

e adequada, bem como à privacidade e à proteção de dados pessoais sensíveis.

É dever do profissional de saúde garantir o consentimento livre e esclarecido para exames, terapias e uso de imagem em publicações, respeitando a autonomia progressiva da criança e do adolescente.

7. Avanços e lacunas nas políticas públicas brasileiras

Apesar dos avanços proporcionados pela Portaria GM/MS nº 199/2014, a implementação efetiva de políticas públicas voltadas para doenças raras ainda apresenta lacunas importantes. A escassez de centros de referência, a morosidade na incorporação de tecnologias no SUS e a carência de protocolos clínicos para diversas condições osteometabólicas raras são desafios persistentes.

A ausência de dados epidemiológicos robustos compromete a formulação de políticas públicas eficazes. Além disso, o financiamento insuficiente e a falta de capacitação de profissionais da rede básica limitam o alcance da atenção integral preconizada pela legislação.

8. Aspectos bioéticos e interdisciplinares

A atuação interdisciplinar e ética é essencial no cuidado de pacientes com doenças osteometabólicas raras. Princípios como a justiça distributiva, beneficência e equidade devem nortear as decisões clínicas e institucionais, especialmente diante da escassez de recursos.

O endocrinologista pediátrico tem papel central na articulação do cuidado, devendo atuar como defensor dos direitos do paciente e da família junto às equipes de saúde, educação e assistência social. A compreensão das normativas legais e dos princípios bioéticos amplia a capacidade do profissional de promover uma atenção verdadeiramente integral.

9. O papel das associações de portadores de doenças raras e displasias ósseas

As associações de portadores de doenças raras, incluindo aquelas dedicadas às displasias ósseas, exercem um papel fundamental na interface entre pacientes, familiares, comunidade científica, profissionais de saúde e órgãos governamentais. Essas organizações, geralmente constituídas como associações civis sem fins lucrativos, desempenham múltiplas funções que podem ser agrupadas em quatro eixos principais: advocacia e defesa de direitos, apoio psicossocial, disseminação de informação e promoção de pesquisa e inovação.

No campo da advocacia, tais associações atuam como representantes legítimas das demandas dos pacientes perante instâncias políticas e administrativas, colaborando na formulação de políticas públicas e na inclusão de tecnologias em saúde. No Brasil, sua atuação é respaldada pela Constituição Federal de 1988 (art. 5º, XVII — liberdade de associação) e por legislações como a Lei nº 13.146/2015 (Estatuto da Pessoa com Deficiência), que reconhece a importância das organizações da sociedade civil na promoção de direitos. Especificamente para doenças raras, a Portaria GM/MS nº 199/2014 prevê a participação social na elaboração e monitoramento das políticas de atenção integral.

As associações também desempenham papel crucial no apoio psicossocial, oferecendo suporte emocional, orientações jurídicas, encaminhamento para serviços especializados e espaços de troca de experiências entre pacientes e famílias. Essa função é especialmente

relevante para portadores de displasias ósseas, que frequentemente enfrentam desafios relacionados à acessibilidade, integração escolar e barreiras no mercado de trabalho.

No eixo da disseminação de informação, essas organizações produzem e distribuem materiais educativos, realizam campanhas de conscientização, treinamentos para profissionais de saúde e eventos de atualização científica. Tais ações contribuem para a redução do atraso diagnóstico, problema recorrente nas displasias ósseas, e para o fortalecimento de redes de referência e contrarreferência.

Por fim, as associações têm se consolidado como parceiras estratégicas na pesquisa, colaborando com universidades, centros de referência e indústrias farmacêuticas no recrutamento de pacientes para estudos clínicos, definição de prioridades de investigação e desenvolvimento de novas terapias. Em doenças raras, essa aproximação é reconhecida internacionalmente como um pilar da *research advocacy*, fomentando a inovação centrada no paciente.

No cenário brasileiro, grupos específicos de acondroplasia têm obtido vitórias expressivas na ampliação do acesso a terapias e no fortalecimento de redes de cuidado. Internacionalmente, entidades como a *Little People of America* e a *European Skeletal Dysplasia Network* inspiram modelos de atuação articulada e impacto social.

Assim, as associações de portadores de doenças raras e de displasias ósseas constituem um elo indispensável para garantir a efetivação do direito à saúde, a inclusão social e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, devendo ser reconhecidas e integradas formalmente nos fluxos de cuidado e nas estratégias de saúde pública.

10. Conclusão

Garantir os direitos das crianças e adolescentes com doenças osteometabólicas raras requer a integração entre o conhecimento clínico e o arcabouço legal e bioético que rege o cuidado. O reconhecimento dessas condições como formas de deficiência física, o fortalecimento da atenção especializada no SUS, o respeito à autonomia e à privacidade, bem como a promoção da inclusão educacional e social são pilares fundamentais desse processo.

Cabe ao endocrinologista pediátrico, como profissional de referência, atuar não apenas na condução terapêutica, mas também como agente de defesa e promoção da cidadania dos pacientes com doenças raras, enfrentando barreiras e contribuindo ativamente para a construção de uma sociedade mais justa e inclusiva.

11. Fluxograma

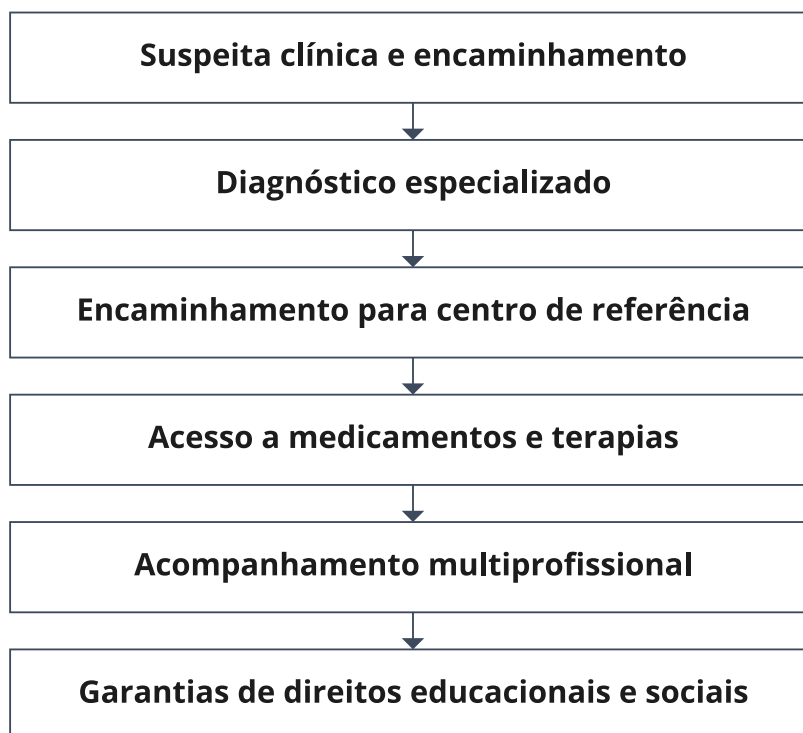


Figura 1. Linha do cuidado integral do paciente com doença osteometabólica rara.

12. Modelo de laudo médico

Este modelo serve como guia para a elaboração de laudos médicos que subsidiem processos administrativos ou judiciais, especialmente voltados a pacientes com deficiência, displasias ósseas e doenças raras.

1. Identificação do paciente

Nome completo: _____

Data de nascimento: ___/___/_____

Sexo: _____

CPF ou CNS: _____

CID-10: _____

2. Identificação do médico responsável

Nome completo: _____

Especialidade: _____

CRM/UF: _____

RQE (se aplicável): _____

Instituição/Serviço de saúde: _____

3. Descrição clínica detalhada

Resumo do histórico clínico e evolução:

Exames realizados e achados relevantes:

4. Fundamentação diagnóstica

Critérios diagnósticos utilizados: _____

Resultados laboratoriais e/ou de imagem anexos.

5. Impacto funcional e social

Limitações funcionais: _____

Necessidade de suporte multiprofissional: _____

Riscos sociais/educacionais: _____

6. Indicação terapêutica

Tratamento prescrito (nome, dose, via, duração): _____

Observação: sempre que possível, incluir no laudo a informação de que a medicação ou terapia prescrita possui aprovação dos órgãos reguladores nacionais (Anvisa) e internacionais (como FDA e EMA), reforçando a segurança, a eficácia e a evidência científica do tratamento indicado. Além disso, sempre que possível, anexar ao laudo cópias de artigos científicos, *guidelines* ou consensos internacionais que comprovem a eficácia, a segurança e a necessidade do tratamento prescrito. Essa prática reforça a fundamentação técnica e jurídica do documento, aumentando a força probatória em processos administrativos ou judiciais.

Justificativa técnica: _____

7. Acompanhamento contínuo

Periodicidade de consultas: _____

Exames de monitoramento: _____

8. Urgência e irreversibilidade

Descrição do risco iminente ou dano irreversível: _____

9. Conformidade legal

Este laudo fundamenta-se nos seguintes dispositivos legais:

— Constituição Federal — art. 196º (direito à saúde).

— Lei nº 8.080/1990 — Lei Orgânica da Saúde.

— Lei nº 13.146/2015 — Lei Brasileira de Inclusão.

— Portaria GM/MS nº 199/2014 — Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

— Normas complementares aplicáveis.

10. Estrutura formal e assinatura

Local e data: ___/___/_____

Assinatura e carimbo do médico: _____

Assinatura digital (se aplicável).

Cláusula final

Este laudo é emitido para fins de comprovação clínica da condição de saúde descrita, com vistas a subsidiar processos administrativos e judiciais, garantindo ao paciente o direito ao tratamento integral previsto pela Constituição Federal, Lei nº 8.080/1990, Lei nº 13.146/2015 e demais normas aplicáveis.

Seção	Conteúdo
Identificação do paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Nome completo, idade, sexo e data de nascimento • Número do prontuário ou registro CRM • Número do CID-10 da condição • Vinculação a serviço público ou privado, quando pertinente.
Descrição clínica detalhada	<ul style="list-style-type: none"> • Descritivo diagnóstico, diagnóstico e evolução clínica • Testes realizados com resultados objetivos • Classificação da gravidade e descrição de limitações funcionais • Riscos associados à falta de tratamento.
Fundamentação diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios diagnósticos utilizados • Inclusão de exames complementares com laudo descritivo • Referência ao protocolo clínico vigente, se houver.
Impacto funcional e social	<ul style="list-style-type: none"> • Descrição de limitações nas atividades diárias • Necessidade de apoio multiprofissional ou auxílio.
Indicação terapêutica clara	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento prescrito com nome da medicação, dosagem, via de administração e duração • Justificativa para eficácia do tratamento ou uso de dispositivo • Risco de não tratamento ou de interrupção.
Necessidade de acompanhamento contínuo	<ul style="list-style-type: none"> • Intervalos de consulta recomendados • Frequência de exames de monitoramento • Justificativa para continuidade do tratamento ou uso de dispositivo.
Conformidade legal	<ul style="list-style-type: none"> • Menção à legislação aplicável.

Quadro 1. Recomendações jurídicas para laudo médico.

13. Referências

- Rosenfeld LG, Lima JG, Oliveira LM, *et al.* Rare bone diseases: advances and challenges in diagnosis and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;36(4):305–315.
- Mortier GR, Krakow D, Hall C, *et al.* International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of the Skeleton (2023 Revision). *Am J Med Genet A.* 2023;191(6):1453-1501.
- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.
- Brasil. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência.
- Brasil. Decreto nº 6.949, de 25 de agosto de 2009. Promulga a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência.

- Brasil. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014.
- Cordeiro R, Ribeiro K, Santos M, *et al.* Judicialization and access to health in rare diseases in Brazil. *Health Policy*. 2022;126(10):951–958.
- Brasil. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Estatuto da Criança e do Adolescente.
- Savarirayan R, Hoover-Fong J, Irving M, *et al.* Challenges in the management of skeletal dysplasias: an ethical perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:185.
- Santos M, Trindade C. Inclusão e deficiência no Brasil: desafios contemporâneos. *Rev Dir Pub*. 2021;18(3):54–72.
- Santos MJ, Vieira D, Almeida P, *et al.* Rare diseases and health rights in Brazil: the case of skeletal dysplasias. *Cad Saude Publica*. 2020;36(5):e00237119.
- Moro R. Direito dos portadores de doenças raras: desafios e conquistas. Curitiba: Juruá; 2020.

TESTE DE CONHECIMENTO

1. Qual legislação brasileira reconhece os direitos das pessoas com deficiência, incluindo aquelas com doenças raras?

- a) Código Civil.
- b) Estatuto da Criança e do Adolescente.
- c) Lei Geral de Proteção de Dados.
- d) Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146/2015).

2. Qual portaria institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras?

- a) Portaria nº 2.488/2011.
- b) Portaria nº 199/2014.
- c) Portaria nº 1.820/2009.
- d) Portaria nº 1.459/2011.

3. A Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência, ratificada pelo Brasil, garante:

- a) A revogação de todos os direitos civis e políticos.
- b) O acesso irrestrito a planos privados de saúde.
- c) Os direitos humanos e liberdades fundamentais com igualdade de oportunidades.
- d) A obrigatoriedade de tratamento no exterior.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O metabolismo ósseo e mineral na infância e na adolescência constitui um campo de estudo marcado pela interação entre crescimento, maturação esquelética e múltiplos sistemas orgânicos. As condições osteometabólicas pediátricas não podem ser compreendidas a partir de modelos baseados na população adulta, exigindo uma abordagem própria, fundamentada na fisiologia do desenvolvimento e nas características do esqueleto em formação. Ao longo deste *e-book* buscou-se reunir e organizar conhecimentos que permitam uma compreensão integrada desses processos, desde os mecanismos fisiológicos até as manifestações clínicas e as estratégias de investigação e manejo.

A organização deste *e-book* reflete a importante articulação entre fundamentos conceituais e prática clínica. A compreensão da construção da massa óssea, da homeostase dos minerais e da ação hormonal fornece o suporte para o reconhecimento e a investigação dos distúrbios osteometabólicos. A partir desse referencial são apresentadas as principais ferramentas diagnósticas, clínicas, laboratoriais, radiológicas e histológicas, e discutidas as condições que acometem crianças e adolescentes, incluindo os distúrbios do metabolismo mineral, as doenças associadas à fragilidade óssea, as displasias esqueléticas e os contextos que demandam acompanhamento longitudinal.

Um eixo recorrente nesta obra foi o caráter multidisciplinar do osteometabolismo pediátrico. O diagnóstico e o tratamento dessas condições envolvem diferentes especialidades médicas e áreas da saúde, como Endocrinologia, Nefrologia, Ortopedia Pediátrica, Genética, Reumatologia, Fisiatria, Fisioterapia e Nutrição. Essa integração amplia a compreensão das doenças e contribui para a tomada de decisões clínicas alinhadas às necessidades do paciente em crescimento.

Os testes de conhecimento ao fim dos capítulos foram incluídos com o objetivo de favorecer a consolidação dos conceitos e estimular a reflexão clínica, reconhecendo que o domínio do osteometabolismo pediátrico é construído de forma progressiva.

Este *e-book* não pretende esgotar um campo em constante evolução. Seu propósito é oferecer uma base organizada que apoie a formação acadêmica, subsidie a prática clínica e estimule o estudo continuado do metabolismo ósseo e mineral na infância e adolescência. Espera-se que a obra contribua para o cuidado de crianças e adolescentes com distúrbios osteometabólicos e para o diálogo entre ensino, pesquisa e prática assistencial.

Guido de Paula Colares Neto

GABARITOS

GABARITOS DOS TESTES DE CONHECIMENTOS

Capítulo 1

1. D; 2. B; 3. B.

Capítulo 2

1. D; 2. B; 3. C.

Capítulo 3

1. C; 2. B; 3. B.

Capítulo 4

1. C; 2. B; 3. B.

Capítulo 5

1. B; 2. B; 3. D.

Capítulo 6

1. B; 2. B; 3. B.

Capítulo 7

1. A; 2. C; 3. D.

Capítulo 8

1. B; 2. B; 3. B.

Capítulo 9

1. D; 2. A; 3. C.

Capítulo 10

1. A; 2. B; 3. B.

Capítulo 11

1. C; 2. B; 3. A.

Capítulo 12

1. C; 2. C; 3. C.

Capítulo 13

1. C; 2. D; 3. C.

Capítulo 14

1. B; 2. C; 3. C.

Capítulo 15

1. B; 2. B; 3. C.

Capítulo 16

1. C; 2. C; 3. C.

Capítulo 17

1. B; 2. C; 3. C.

Capítulo 18

1. C; 2. C; 3. B.

Capítulo 19

1. B; 2. A; 3. B.

Capítulo 20

1. D.; 2. A; 3. C.

Capítulo 21

1. C; 2. B; 3. D.

Capítulo 22

1. A; 2. D; 3. B.

Capítulo 23

1. B; 2. D; 3. B.

Capítulo 24

1. B; 2. C; 3. C.

Capítulo 25

1. B; 2. B; 3. C.

Capítulo 26

1. B; 2. C; 3. D.

Capítulo 27

1. D; 2. B; 3. C.

GUIA PRÁTICO DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS EM PEDIATRIA

Guia prático de doenças osteometabólicas em pediatria é um material voltado à formação e ao cuidado clínico de crianças e adolescentes com distúrbios do metabolismo ósseo e mineral. A obra reúne fundamentos fisiológicos, métodos de investigação e abordagens de manejo clínico, considerando as particularidades do esqueleto em crescimento.

Organizado em cinco unidades, o livro aborda desde a construção da massa óssea e a homeostase dos minerais e da vitamina D até a investigação clínica, laboratorial e radiológica dos distúrbios osteominerais. São discutidas condições como hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, raquitismos e osteomalácias, doença mineral óssea da doença renal crônica e a doença metabólica óssea da prematuridade. A fragilidade óssea na infância e adolescência é tratada a partir de diferentes contextos, incluindo osteoporoses primárias e secundárias, o uso de glicocorticoides e abordagens não farmacológicas. A obra inclui ainda temas relacionados às displasias esqueléticas, ao manejo ortopédico e aos direitos das pessoas com doenças osteometabólicas raras.

Destinado a acadêmicos, residentes e especialistas envolvidos no cuidado pediátrico, o livro propõe uma organização progressiva dos temas e busca contribuir para a compreensão integrada do osteometabolismo pediátrico e para o aprimoramento da prática clínica.

