



**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS**

**ALINE QUEIROZ FERREIRA DE SOUSA
GLENDIA LEONARDA DOS SANTOS MORCELLI
LARY CRISTINY ALMEIDA OLIVEIRA
RAISSA ANDRADE GABALDI**

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO E NUTRICIONAL:
DIFERENCIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E GENÉTICOS**

FERNANDÓPOLIS

2025

ALINE QUEIROZ FERREIRA DE SOUSA
GLENDIA LEONARDA DOS SANTOS MORCELLI
LARY CRISTINY ALMEIDA OLIVEIRA
RAISSA ANDRADE GABALDI

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO E NUTRICIONAL: DIFERENCIAÇÃO DE
ASPECTOS CLÍNICOS E GENÉTICOS**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel.

Orientador: Prof. Dr. Adônis Coelho

RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO E NUTRICIONAL: DIFERENCIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E GENÉTICOS

HYPOPHOSPHATEMIC AND NUTRITIONAL RICKETS: DIFFERENTIATION OF CLINICAL AND GENETIC

SOUSA, Aline Queiroz Ferreira¹; MORCELLI, Glenda Leonarda dos Santos¹; OLIVEIRA, Lary Cristiny Almeida¹; GABALDI, Raissa Andrade¹; COELHO, Adônis².
E-mail: alineqfs@gmail.com; larycristiny01@icloud.com; leonardaglenda@gmail.com; adonis.coelho@outlook.com

ABSTRACT: *Rickets is a metabolic bone disorder characterized by skeletal deformities, impaired growth, and specific laboratory abnormalities. Among the most prevalent forms are nutritional rickets, resulting from vitamin D and/or calcium deficiency, and X-linked hypophosphatemic rickets, caused by mutations in the PHEX gene and abnormal regulation of FGF23. This study aimed to analyze the clinical, genetic, and laboratory aspects of hypophosphatemic rickets, establishing its distinction from nutritional rickets. To achieve this, a literature review was conducted using national and international scientific databases. The findings indicate that, although both types may present similar clinical manifestations—such as genu varum/valgum and short stature—the laboratory profile is the primary distinguishing factor. Nutritional rickets is characterized by reduced 25(OH)D levels, hypocalcemia, and elevated PTH, whereas the hypophosphatemic form presents persistent hypophosphatemia, decreased TmP/GFR, and, in many cases, elevated FGF23 concentrations. Therapeutic approaches also differ between the etiologies. Nutritional rickets is treated with vitamin D and calcium supplementation, while hypophosphatemic rickets requires oral phosphate administration combined with active vitamin D analogues or the monoclonal antibody burosumab. In conclusion, early diagnosis and multidisciplinary follow-up are essential to prevent sequelae and improve patients' quality of life. In this context, the biomedical professional plays a key role in laboratory monitoring and the careful interpretation of test results, contributing significantly to appropriate therapeutic management.*

Keywords: *Rickets; Hypophosphatemia; Vitamin D; Genetics; Biomedicine.*

¹ Acadêmicas do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

² Químico, orientador e professor do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

RESUMO: O raquitismo é uma desordem metabólica óssea caracterizada por deformidades esqueléticas, atraso no crescimento e alterações laboratoriais específicas. Entre as formas mais prevalentes, destacam-se o raquitismo nutricional, decorrente da deficiência de vitamina D e/ou cálcio, e o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, resultante de mutações no gene PHEX e da regulação anômala do FGF23. Este estudo teve como objetivo analisar os aspectos clínicos, genéticos e laboratoriais do raquitismo hipofosfatêmico, estabelecendo sua distinção em relação ao raquitismo nutricional. Para tanto, foi conduzida uma revisão de literatura em bases científicas nacionais e internacionais. Os achados evidenciam que, embora ambos os tipos possam apresentar manifestações clínicas semelhantes, como genu varo/valgo e baixa estatura, o perfil laboratorial constitui o principal elemento diferenciador. No raquitismo nutricional predominam níveis reduzidos de 25(OH)D, hipocalcemia e elevação de PTH, enquanto na forma hipofosfatêmica é observada hipofosfatemia persistente, redução do TmP/GFR e, em muitos casos, concentrações elevadas de FGF23. As abordagens terapêuticas também divergem entre as etiologias. O raquitismo nutricional é tratado com reposição de vitamina D e cálcio, enquanto o raquitismo hipofosfatêmico requer administração de fosfato oral associado a análogos de vitamina D ativa ou ao anticorpo monoclonal burosumabe. Conclui-se que o diagnóstico precoce, aliado ao acompanhamento multiprofissional, é fundamental para prevenir sequelas e otimizar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a atuação do profissional biomédico é essencial para o monitoramento laboratorial e a interpretação criteriosa dos exames, contribuindo significativamente para a condução terapêutica adequada.

Palavras-chave: Raquitismo; Hipofosfatemia; Vitamina D; Genética; Biomedicina.

1 INTRODUÇÃO

O raquitismo corresponde a um grupo de distúrbios que comprometem a mineralização da cartilagem de crescimento e do osso imaturo, produzindo deformidades esqueléticas, dor e atraso do crescimento, e apesar de compartilhar manifestações clínicas, reúne etiologias distintas que exigem reconhecimento precoce e manejo direcionado (Munns; Högler, 2016; Bergwitz; Jüppner, 2010).

Entre as formas hereditárias, a hipofosfatemia ligada ao X se destaca por alterações no eixo FGF23–rim–vitamina D, geralmente motivadas por mutações em PHEX, que reduzem a reabsorção tubular de fosfato e a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sustentando hipofosfatemia crônica e osteomalácia, com repercussões como genu varo/valgo, dor persistente, alterações dentárias e impacto funcional (Imel; Econs, 2012; Ruppe, 2012).

No polo nutricional, a deficiência de vitamina D, frequentemente acompanhada de baixa ingestão de cálcio, pouca exposição solar e condicionantes socioeconômicos, continua sendo causa relevante e potencialmente prevenível de raquitismo, cenário em que estratégias populacionais de suplementação e educação em saúde desempenham papel central (Thacher; Pettifor, 2006; Holick; Chen, 2008).

A diferenciação clínica e laboratorial entre o raquitismo hipofosfatêmico e o nutricional é crucial porque os perfis bioquímicos e a resposta terapêutica divergem: na forma hipofosfatêmica, são típicos fosfato sérico baixo, TmP/GFR reduzido e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inapropriadamente baixo/normal, enquanto no nutricional predominam $25(\text{OH})\text{D}$ reduzido e hiperparatireoidismo secundário, implicando condutas específicas e acompanhamento longitudinal (Bergwitz; Jüppner, 2010; Carpenter; Whyte, 2018).

Avanços recentes, como o uso do burosumabe, anticorpo monoclonal que neutraliza FGF23, têm modificado o curso clínico da hipofosfatemia hereditária, reforçando a importância do diagnóstico precoce, do encaminhamento ágil e do cuidado multiprofissional; no contexto brasileiro, relatos atualizados salientam desafios de acesso, variabilidade fenotípica e a necessidade de protocolos integrados (Insogna; Briot, 2018; Ramos; Silva, 2023).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os aspectos clínicos e genéticos do raquitismo hipofosfatêmico, diferenciando-o do raquitismo nutricional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Diferenciar o raquitismo hipofosfatêmico do raquitismo nutricional quanto à etiologia, fisiopatologia e evolução clínica.

Descrever os principais sinais e sintomas, com ênfase no impacto na infância.

Identificar os fatores genéticos envolvidos, explicando mutações e padrões hereditários mais frequentes.

Comparar os perfis laboratoriais e de imagem entre as duas formas, destacando alterações de exames relevantes ao diagnóstico.

Relatar os métodos diagnósticos utilizados, incluindo critérios clínicos, bioquímicos e radiográficos.

Avaliar as opções terapêuticas disponíveis, com ênfase na terapia com burosumabe e no manejo nutricional quando indicado.

Enfatizar a importância do acompanhamento multiprofissional e do seguimento longitudinal para reduzir sequelas e melhorar a qualidade de vida.

Sistematizar evidências para apoiar o diagnóstico precoce e a disseminação de informações entre profissionais de saúde e população.

3 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, conduzida com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar evidências referentes aos aspectos genéticos, diagnósticos e terapêuticos do raquitismo hipofosfatêmico em comparação ao raquitismo nutricional. A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro e março de 2025 nas bases PubMed, SciELO e LILACS. Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem um ou mais dos seguintes temas: prevalência, genética, diagnóstico laboratorial e radiológico,

manejo clínico e terapias emergentes relacionadas às duas formas de raquitismo. A seleção inicial dos estudos foi realizada a partir dos títulos e resumos; em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram lidos na íntegra.

Os critérios de exclusão abrangeram: publicações sem acesso ao texto completo; artigos que não tratavam especificamente de raquitismo nutricional ou hipofosfatêmico; relatos de caso isolados sem dados clínicos ou laboratoriais detalhados; e revisões não sistematizadas com escopo incompatível com os objetivos do presente trabalho. Após aplicação dos critérios, os estudos elegíveis foram organizados e analisados de forma comparativa.

A pertinência da revisão fundamenta-se na necessidade de diferenciar patologias que compartilham sinais iniciais semelhantes, mas apresentam mecanismos fisiopatológicos, marcadores laboratoriais e abordagens terapêuticas distintos. Essa distinção foi guiada pela análise de parâmetros laboratoriais amplamente relatados na literatura, incluindo fosfato sérico, TmP/GFR, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D e marcadores de remodelação óssea, sistematizando a interpretação desses exames para aplicação em contextos assistenciais e educacionais voltados a estudantes e profissionais da Biomedicina e áreas correlatas.

Além disso, os estudos selecionados foram avaliados quanto às implicações clínicas, terapêuticas e multiprofissionais da diferenciação entre as duas formas de raquitismo, considerando o impacto no manejo com vitamina D e cálcio no raquitismo nutricional, bem como o uso de fosfato oral, análogos de vitamina D ativa e burosumabe no raquitismo hipofosfatêmico. Aspectos odontológicos, funcionais e psicossociais também foram considerados, tendo em vista a relevância multiprofissional do cuidado.

Por fim, as informações extraídas foram organizadas de maneira crítica e integrativa, com ênfase em dados aplicáveis à prática clínica, ao ensino em saúde e às estratégias de diagnóstico oportuno na atenção primária e especializada. Essa abordagem visou consolidar evidências atualizadas em língua portuguesa, promover o uso eficiente de recursos diagnósticos e terapêuticos e contribuir para a redução de sequelas evitáveis associadas ao diagnóstico tardio.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 CONCEITOS E CLASSIFICAÇÃO ATUAL DO RAQUITISMO

O raquitismo corresponde a uma falha de mineralização da cartilagem de crescimento e do osso imaturo (Figura 1), com repercussões esqueléticas, funcionais e psicossociais que variam conforme a etiologia e a idade de início, motivo pelo qual a classificação correta orienta a linha diagnóstica e o manejo (Munns; Högler, 2016; Bergwitz; Jüppner, 2010).

Figura 1 - Criança com deformidade em membros inferiores, apresentando genu varo associado a raquitismo hipofosfatêmico.



Fonte: Residência Pediátrica, (2022).

Didaticamente, agrupa-se em formas carenciais (deficiência de vitamina D e/ou cálcio) e hereditárias, estas últimas subdivididas em mediadas por FGF23 (como a hipofosfatemia ligada ao X, XLH) e não mediadas por FGF23 (por exemplo, alterações de transporte tubular ou da mineralização), distinção que ajuda a prever o perfil laboratorial e a resposta ao tratamento (Carpenter; Imel, 2011; Högler; Linglart, 2019).

O eixo FGF23–rim–vitamina D é central: quando FGF23 está elevado, há inibição dos cotransportadores renais de fosfato e da 1α -hidroxilase, gerando hipofosfatemia e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inadequadamente baixo/normal, ao contrário do raquitismo nutricional, em que a lesão primária é a deficiência de $25(\text{OH})\text{D}$ (Bergwitz;

Jüppner, 2010; Imel; Econs, 2012).

4.2 RAQUITISMO NUTRICIONAL: DETERMINANTES, CLÍNICA E CURSO

A forma nutricional decorre sobretudo de insuficiência de vitamina D (baixa ingestão, pouca exposição solar, pele mais pigmentada, obesidade, prematuridade), frequentemente associada a ingestão subótima de cálcio, o que amplifica o hiperparatireoidismo secundário e a perda renal de fosfato (Thacher; Pettifor, 2006; Holick; Chen, 2008).

Clinicamente, destacam-se atraso do crescimento, dor, hipotonia, atraso motor, rosário raquítico, alargamento de punhos e geno varo/valgo, com melhora rápida após reposição adequada quando o diagnóstico é oportuno (Munns; Högler, 2016; Camargo; Ingham; Freishtat, 2019).

Do ponto de vista de saúde pública, surtos e recrudescência em áreas urbanas são descritos mesmo em países de alta renda, reforçando a necessidade de rastreio em grupos de risco e de políticas de fortificação alimentar e orientação populacional (Holick; Chen, 2008; Camargo; Ingham; Freishtat, 2019).

4.3 RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO (XLH): BASES GENÉTICAS E ESPECTRO CLÍNICO

A XLH é o subtipo hereditário mais prevalente e resulta, na maioria dos casos, de mutações no gene PHEX, que levam à elevação de FGF23, com redução de reabsorção tubular de fosfato e de síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sustentando hipofosfatemia crônica e osteomalácia (Imel; Econs, 2012; Carpenter; Imel, 2011).

Além de deformidades em membros inferiores e baixa estatura, são frequentes dor crônica, entesopatias, fraqueza muscular e alterações dentárias (abscessos espontâneos, hipomineralização da dentina), exigindo abordagem multiprofissional desde a infância (Ruppe, 2012; Chaussain; Biosse-Duplan, 2013).

O fenótipo é heterogêneo entre famílias e até dentro da mesma família, o que pode atrasar o diagnóstico; por isso, suspeita clínica + perfil laboratorial compatível justificam investigação genética para confirmar a etiologia e auxiliar no aconselhamento (Beck-Nielsen; Mughal; Haffner, 2019; Högler; Linglart, 2019).

4.4 PERFIS DE EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

O painel bioquímico mínimo para diferenciar XLH de raquitismo nutricional inclui cálcio, fósforo (ajustado por idade), fosfatase alcalina (FA; ajustada por idade), PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D e creatinina para cálculo de depuração estimada; em XLH, espera-se fósforo baixo, FA elevada, PTH normal ou discretamente alto, 25(OH)D usualmente normal, 1,25(OH)₂D inadequadamente baixo/normal, enquanto no nutricional são típicos 25(OH)D baixo, PTH elevado, calcemia baixa ou normal baixa e FA marcadamente elevada (Bergwitz; Jüppner, 2010; Carpenter; Imel, 2011).

A avaliação da perda renal de fosfato deve incluir TRP (percentual de reabsorção tubular de fósforo) e TmP/GFR; TRP < 85% em crianças ou TmP/GFR reduzido (para a faixa etária) é compatível com fosfatúria inapropriada e favorece diagnóstico de XLH, enquanto no raquitismo nutricional a perda fosfatúrica decorre de PTH alto e tende a normalizar com reposição (Walton; Bijvoet, 1975; Imel; Econs, 2012).

A dosagem de FGF23 (ensaio C-terminal ou intacto) ajuda quando disponível: valores persistentemente elevados em presença de hipofosfatemia sustentam formas mediadas por FGF23, como XLH, embora a interpretação deva considerar o método analítico e o contexto clínico (Högler; Linglart, 2019; Beck-Nielsen; Mughal; Haffner, 2019).

Nos raios-X (joelhos, punhos) (Figura 2), ambas as formas mostram alargamento metafisário, rarefação, fraturas em galho verde e “*cupping/fraying*”; porém, a cicatrização radiológica é tipicamente mais rápida com vitamina D e cálcio no nutricional, enquanto na XLH a melhora é mais lenta e costuma acompanhar a queda de FA e o controle da dor; o *Rickets Severity Score* pode padronizar o seguimento (Thacher; Fischer, 2000; Vega; Opalak; Harshbarger, 2016).

Figura 2 - Radiografia dos membros inferiores evidenciando deformidade óssea em varo, típica de raquitismo hipofosfatêmico.



Fonte: Maia, M. L. A, et al (2018).

4.5 TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO: DO MANEJO CLÁSSICO À TERAPIA-ALVO

No raquitismo nutricional, o pilar é reposição de vitamina D e cálcio (doses terapêuticas seguidas de manutenção), orientação sobre exposição solar segura e correção de fatores dietéticos e sociais, com normalização progressiva de PTH, fósforo e FA, além de melhora clínica e radiográfica em semanas a poucos meses (Holick; Chen, 2008; Munns; Högler, 2016).

Na XLH, o manejo clássico combina fosfato oral fracionado e análogos de vitamina D ativa (calcitriol/alfacalcidol), o que melhora dor e crescimento, porém pode induzir hiperparatireoidismo secundário e nefrocalcinose, demandando monitorização estreita de PTH, cálcio, fósforo, FA e imagem renal (Carpenter; Imel, 2011; Högler; Linglart, 2019).

O avanço recente é o burosumabe (anticorpo anti-FGF23), que restaura a reabsorção de fosfato e eleva $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, com evidências de melhora do crescimento, dor, função física e cicatrização raquítica em crianças e adultos, representando mudança de paradigma quando há indicação e acesso (Insogna; Briot,

2018; Whyte; Carpenter, 2019).

Independentemente da etiologia, o seguimento deve ser multiprofissional (pediatria/endocrinologia, ortopedia, odontologia, fisioterapia, nutrição, serviço social), com metas pactuadas de controle bioquímico, dor, função e prevenção de sequelas, além de educação da família e transição estruturada para a vida adulta (Ruppe, 2012; Högler; Linglart, 2019).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura recente confirma dois eixos principais para o raquitismo, nutricional e hipofosfatêmico hereditário, com semelhanças clínicas iniciais, mas fisiopatologias e respostas terapêuticas distintas; reconhecer essa bifurcação logo na triagem melhora prognóstico e reduz intervenções inadequadas (Munns; Högler, 2016). Segundo Bergwitz; Jüppner (2010), o eixo FGF23–rim–vitamina D organiza a interpretação dos achados e orienta a escolha terapêutica.

Do ponto de vista laboratorial, p baixo com TMP/GFR reduzido e 25(OH)D usualmente normal sinaliza formas mediadas por FGF23, como a XLH (Imel; Econs, 2012). Em contraste, no raquitismo nutricional prevalecem 25(OH)D baixo, PTH elevado e, em parte dos casos, hipocalcemia (Munns; Högler, 2016). Vale lembrar que TRP < 85% ou TMP/GFR abaixo do esperado para a idade sustenta fosfatúria renal inapropriada, clássico em XLH, enquanto no nutricional a fosfatúria tende a acompanhar o hiperparatireoidismo secundário e se corrige com a reposição adequada (Walton; Bijvoet, 1975; Bergwitz; Jüppner, 2010).

Em séries brasileiras, os perfis descritos foram reproduzidos com fidelidade: fósforo sérico baixo, FA elevada e PTH normal a discretamente alto na XLH, além de evolução mais lenta da cicatrização radiográfica apesar do manejo correto (Maia; Abreu; Nogueira; *et al.*, 2018). Em outro relato nacional, a atualização seriada de Ca, P, FA, PTH e 25(OH)D ilustra a utilidade de tabelas evolutivas para ancorar decisões clínicas e documentar resposta ao tratamento (Gonçalves; Sales; Cavalcante; *et al.*, 2022).

Nos achados de imagem, o alargamento metafisário e a hipomineralização aparecem em ambas as etiologias; porém, a resolução radiográfica é tipicamente mais rápida no nutricional quando se repõe vitamina d e cálcio (Thacher; Fischer; Pettifor; *et al.*, 2000). Como discutem Vega; Opalak; Harshbarger; *et al.* (2016), a XLH costuma

exigir seguimento mais prolongado, e o uso de escores padronizados ajuda a monitorar a resposta.

Quanto ao tratamento, a conduta convencional na XLH, fosfato fracionado + análogo de vitamina D ativa, melhora dor e marcadores, mas pode induzir hiperparatireoidismo secundário e nefrocalcinose, exigindo monitorização estruturada (Carpenter; Imel; Holm; Jan de Beur; Insogna, 2011). Para o nutricional, a reposição de vitamina D e cálcio permanece pilar de baixo custo e alta efetividade, com normalização sequencial de PTH, P e FA (Holick; Chen, 2008).

A terapia-alvo com burosumabe mudou o padrão de cuidado ao neutralizar FGF23: ensaios e extensões abertas mostram melhora de dor, função física, escore radiográfico e crescimento em crianças e adultos (Insogna; Briot; Imel; Boot; Högler; Linglart, 2018). Como destacam Linglart; Imel; Whyte; Portale; Högler; Boot; *et al.* (2022), o benefício clínico é sustentado, mas persistem desafios de acesso e custo, especialmente em sistemas públicos.

A prática multiprofissional emerge como determinante de desfecho: além da integração pediatria/endocrinologia/ortopedia, a odontologia é central pela alta frequência de abscessos e hipomineralização dentária na XLH, enquanto a fisioterapia auxilia na dor crônica e entesopatias (Ruppe, 2012; Chaussain; Biosse-Duplan, 2013). Em termos operacionais, padronizar coleta e relato (método, referência por idade, cálculos de TRP e TmP/GFR) melhora a comunicação entre equipe e reduz decisões ambíguas (Bergwitz; Jüppner, 2010).

Por fim, os achados sintetizados aqui apontam prioridades realistas: capacitar serviços gerais para solicitar e interpretar TRP/TmP-GFR antes de rotular etiologia; encurtar a janela diagnóstica com algoritmos que integrem clínica + painel laboratorial + imagem; e estruturar o acesso a terapias-alvo quando indicadas, com critérios claros de resposta e segurança (Haffner; Leifheit-Nestler; Grund; Schnabel, 2022; Connor; Olear; Insogna; *et al.*, 2015). Em síntese, decisões terapêuticas mais precisas nascem da leitura criteriosa do laboratório e da coordenação multiprofissional desde o primeiro contato, o que, no contexto brasileiro, também demanda diretrizes locais e educação em saúde contínua (Maia; Abreu; Nogueira; *et al.*, 2018; Ramos; E Silva; Toreto; *et al.*, 2023).

6 CONCLUSÃO

Este artigo reforça que a diferenciação entre raquitismo hipofosfatêmico e raquitismo nutricional depende, sobretudo, da qualidade biomédica do diagnóstico laboratorial, desde a coleta até a interpretação crítica dos resultados. Embora os quadros compartilhem sinais clínicos, a leitura integrada de Ca, P, FA, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D e marcadores de perda renal de fosfato (TRP, TmP/GFR, e, quando disponível, FGF23) é o ponto de virada para indicar a conduta correta e prevenir sequelas.

Na perspectiva da Biomedicina, três competências foram decisivas: controle rigoroso das etapas pré-analíticas (jejum, horário da coleta, tubos e estabilidade das amostras); uso de intervalos de referência pediátricos e do método analítico específico (imunoensaio/quimioluminescência/LC-MS/MS para metabólitos da vitamina D, por exemplo); e validação técnica e correlação clínica, incluindo o cálculo rotineiro de TRP e TmP/GFR no laudo sempre que houver hipofosfatemia. Essa tríade reduz interpretações falhas (por exemplo, confundir hipofosfatemia por deficiência de vitamina D com perda renal de fosfato).

Os resultados sintetizados mostram que o raquitismo nutricional responde rápida e previsivelmente à reposição de vitamina D e cálcio, com normalização sequencial de PTH, P e FA; já na XLH, forma mediada por FGF23, o regime clássico (fosfato fracionado + análogo de vitamina D ativa) requer monitorização estruturada para evitar hiperparatireoidismo e nefrocalcinose, enquanto a terapia-alvo com burosumabe reconfigura o cuidado quando indicada e disponível. Em ambos os cenários, o biomédico é eixo de coordenação analítica com pediatria, endocrinologia, ortopedia, odontologia e fisioterapia, garantindo metas bioquímicas, radiográficas e funcionais realistas.

Como entregável prático para laboratórios clínicos e serviços-escola, este trabalho propõe: inserir no LIS um alerta automático para cálculo de TRP/TmP-GFR diante de fósforo baixo, com nota interpretativa padronizada; padronizar SOPs para o painel de raquitismo (incluindo reflex de 25(OH)D e PTH) e orientar o momento ideal da coleta; adotar *template* de laudo que destaque intervalos por faixa etária, método, possíveis interferentes e um algoritmo sucinto de diferenciação laboratorial; incorporar, quando viável, FGF23 em fluxos de referência.

Por fim, recomenda-se, para o contexto brasileiro, registros multicêntricos que

integrem dados laboratoriais e clínicos (incluindo saúde bucal), a atualização local de intervalos de referência pediátricos e a avaliação de custo-efetividade de estratégias diagnósticas (uso de TRP/TmP-GFR e FGF23) e terapêuticas (convencional vs. alvo). Em síntese, o protagonismo da Biomedicina, com foco em qualidade analítica, interpretação crítica e comunicação multiprofissional, é determinante para encurtar o tempo até o diagnóstico correto, orientar a terapêutica adequada e melhorar, de forma mensurável, a qualidade de vida de crianças e adultos com raquitismo no país.

7 REFERÊNCIAS

BERGWITZ, C.; JÜPPNER, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. **Annual Review of Medicine**, v. 61, p. 91–104, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.051308.111339>. Acesso em: 22 ago. 2025.

CARPENTER, T. O.; IMEL, E. A.; HOLM, I. A.; JAN DE BEUR, S. M.; INSOGNA, K. L. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 7, p. 1381–1388, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbmr.340>. Acesso em: 09 ago. 2025.

CHAUSSAIN, C.; BIOSSE-DUPLAN, M. Dental features in X-linked hypophosphatemia: in vivo and in vitro studies. **Bone**, v. 53, p. 294–301, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.12.006>. Acesso em: 15 ago. 2025.

CONNOR, J.; OLEAR, E. A.; INSOGNA, K. L.; KATZ, L.; BAKER, S.; KAUR, R.; SIMPSON, C. A.; STERPKA, J.; DUBROW, R.; ZHANG, J. H.; CARPENTER, T. O. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 10, p. 3625–3632, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2199>. Acesso em: 04 ago. 2025.

GONÇALVES, C. S.; SALES, M. T. A.; CAVALCANTE, A. L. V. M.; PEREIRA, R. A. B. O.; SOUSA, M. S.; ARAGÃO, L. F. F.; CARVALHO, A. B.; MONTENEGRO, A. P. D. R. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X: relato de caso. **Residência Pediátrica**, v. 12, n. 3, p. 1–4, 2022. Disponível em: <https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/1163/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x-relato-de-caso>. Acesso em: 08 set. 2025.

HAFFNER, D.; LEIFHEIT-NESTLER, M.; GRUND, A.; SCHNABEL, D. Rickets guidance: part I—diagnostic workup. **Pediatric Nephrology**, v. 37, n. 9, p. 2013–2036, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05328-w>. Acesso em: 18 ago. 2025.

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health

consequences. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 4 (Suppl), p. 1080S–1086S, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>. Acesso em: 03 ago. 2025.

IMEL, E. A.; ECONS, M. J. Approach to the hypophosphatemic patient. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 3, p. 696–706, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1319>. Acesso em: 01 ago. 2025.

INSOGNA, K. L.; BRIOT, K.; IMEL, E. A.; BOOT, A. M.; HÖGLER, W.; LINGLART, A.; ROSZKO, K.; KATSUMATA, N.; ITO, N.; ZIESENITZ, V. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 33, n. 8, p. 1383–1393, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3475>. Acesso em: 27 ago. 2025.

LINGLART, A.; IMEL, E. A.; WHYTE, M. P.; PORTALE, A. A.; HÖGLER, W.; BOOT, A. M. Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 3, p. 813–824, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab729>. Acesso em: 01 set. 2025.

MAIA, M. L. A.; ABREU, A. L. S.; NOGUEIRA, P. C. K.; MOREIRA DO VAL, M. L. D.; CARVALHAES, J. T. A.; ANDRADE, M. C. Hypophosphatemic rickets: case report. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 2, p. 242–247, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018/36/2/00009>. Acesso em: 06 ago. 2025.

MUNNS, C. F.; SHAW, N.; KIELY, M.; SPECKER, B. L.; THACHER, T. D.; OZONO, K.; MICHIGAMI, T.; TIOSANO, D.; MUGHAL, Z.; MÄKITIE, O. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 394–415, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>. Acesso em: 11 ago. 2025.

NGUYEN, C.; CELESTIN, E.; CHAMBOLLE, D.; BRANDI, M. L.; CHAUSSAIN, C. Oral health-related quality of life in patients with X-linked hypophosphatemia. **Endocrine Connections**, v. 11, n. 1, e210564, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0564>. Acesso em: 07 ago. 2025.

RAMOS, L. P.; SILVA, L. F. H. F.; TORETO, T. M. R.; VILLAR, H. C. C. E.; COELHO, A. P.; JACOB, C. G. F. Raquitismo hipofosfatêmico: relato de caso sobre o diagnóstico da rara e variável doença. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24900–24910, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-531>. Acesso em: 20 ago. 2025.

RUPPE, M. D. X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA. IN: ADAM, M. P.; ARDINGER, H. H.; PAGON, R. A.; WALLACE, S. E.; BEAN, L. J.; GRIPP, K. W.; MIRZAA, G. M.; AMEMIYA, A. (org.). GeneReviews®. **Seattle: University of Washington**, 1993–2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Acesso em: 24 ago. 2025.

THACHER, T. D.; FISCHER, P. R.; PETTIFOR, J. M.; LAWSON, J. O.; MANASTER,

B. J.; READING, J. C. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 46, n. 3, p. 132–139, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.132>. Acesso em: 29 ago. 2025.

VEGA, R. A.; OPALAK, C. F.; HARSHBARGER, R. J.; GEORGE, T. M.; GRANT, G. A. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 17, n. 6, p. 694–700, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2015.10.PEDS15273>. Acesso em: 05 set. 2025.

WALTON, R. J.; BIJVOET, O. L. M. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. **The Lancet**, v. 2, n. 7929, p. 309–310, 1975. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)92736-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92736-1). Acesso em: 13 ago. 2025.