

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL

CAROLINA ALVES DA SILVA CIPRIANO

**INVESTIGAÇÃO FAMILIAR DO RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO
AO X-DOMINANTE NO ÂMBITO CLÍNICO-LABORATORIAL**

RIO DE JANEIRO

2023

Carolina Alves da Silva Cipriano

**INVESTIGAÇÃO FAMILIAR DO RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO
AO X-DOMINANTE NO ÂMBITO CLÍNICO-LABORATORIAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil (Pediatria), Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisitos à obtenção do título de Mestre em Saúde Materno-Infantil (Pediatria).

Orientadora: Profa. Márcia Gonçalves Ribeiro

Rio de Janeiro

2023

CIP - Catalogação na Publicação

A577i ALVES DA SILVA CIPRIANO, CAROLINA
INVESTIGAÇÃO FAMILIAR DO RAQUITISMO
HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X-DOMINANTE NO ÂMBITO
CLÍNICO-LABORATORIAL / CAROLINA ALVES DA SILVA
CIPRIANO. -- Rio de Janeiro, 2023.
126 f.

Orientadora: Márcia Gonçalves Ribeiro.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão
Gesteira, Genética Médica, 2023.

1. XLH. 2. Aconselhamento genético. 3.
Raquitismo hereditário. I. Gonçalves Ribeiro,
Márcia, orient. II. Título.

Carolina Alves da Silva Cipriano

INVESTIGAÇÃO FAMILIAR DO RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO
X-DOMINANTE NO ÂMBITO CLÍNICO-LABORATORIAL

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-graduação em
Saúde Materno-infantil, Instituto de
Puericultura e Pediatria Martagão
Gesteira, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Saúde
Materno-infantil

Aprovada em: 27/12/2023

Prof.^a Dra. Márcia Gonçalves Ribeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro
(UFRJ)

Prof.^a Dra. Elaine Sobral da Costa – Universidade Federal do Rio de Janeiro
(UFRJ)

Dra. Mariana Tschoepke Aires – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Dra. Patrícia Santana Correia – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

AGRADECIMENTOS

Com uma profunda gratidão em meu coração, quero expressar meus reconhecimentos a todos aqueles que me ajudaram a tornar este sonho realidade. Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família por seu amor e apoio constante. Em especial, quero agradecer ao meu companheiro por todo o apoio e incentivo que me deu durante esse ciclo, e à minha filha por ser minha motivação diária. Obrigada por sempre estarem ao meu lado.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Márcia Gonçalves Ribeiro, por sua paciência, sabedoria e orientação valiosa. Sua dedicação e conhecimento foram fundamentais para a conclusão deste trabalho. Obrigada por acreditar em mim e por ser uma presença positiva em minha vida acadêmica.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado, no âmbito do Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação – Parcerias Estratégicas nos Estados (PDPG-FAP), no período de 01/12/2021 a 30/11/2023, cujo apoio financeiro foi essencial para o desenvolvimento e a realização desta pesquisa.

Por fim, agradeço aos pacientes pela participação no projeto, ressaltando a importância de sua colaboração para o avanço do conhecimento científico e para a melhoria da qualidade de vida. Registro meu reconhecimento pela confiança depositada na equipe e pela dedicação e esforço em contribuir com a pesquisa.

"Todas as pessoas no mundo sorriem no mesmo idioma"

Autor Desconhecido

Resumo

Introdução: O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante (XLH) é comum em famílias (1:20.000). Carece de dados específicos no Rio de Janeiro.

Objetivos: Analisar o acometimento familiar e perfil clínico-laboratorial de 32 pacientes com XLH em instituições terciárias do Rio de Janeiro. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo, transversal. Variáveis estudadas: características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiográficas e acometimento familiar.

Resultados: Estudo com 32 diagnosticados (13 casos-índice, 19 em famílias). Mediana de idade: 25 anos; início dos sintomas: 18 meses; diagnóstico médio: 4 anos e 5 meses. Todos com baixa estatura, 30/32 com deformidades nos membros e 29/32 com geno varo. Dezoito pacientes com hipofosfatemia (média: $2,6 \text{ mg/dl} \pm 1.1$). Sequenciamento do gene *PHEX* identificou variantes patogênicas em 93%. **Discussão:** O XLH é pouco conhecido no Brasil, com apenas 32 casos identificados no Rio de Janeiro, principalmente na região metropolitana. O atraso médio no diagnóstico, que chega a 4 anos e 5 meses, destaca a urgência de conscientização e implementação de protocolos específicos. Os achados clínicos, laboratoriais e genéticos reforçam a complexidade da doença, evidenciando a necessidade de estratégias eficazes para diagnóstico e tratamento. **Conclusão:** A região metropolitana é o epicentro da maioria dos casos, com 62,5% de acometimento familiar. A ampla faixa etária afetada, que varia de 5 a 78 anos, reflete a cronicidade da condição. O diagnóstico tardio é uma questão premente, com achados clínicos e radiográficos em conformidade com a literatura. Além disso, o sequenciamento do gene *PHEX* revelou a presença de mutações inéditas em 53% dos casos, evidenciando uma notável variabilidade genética.

Palavras-chave: Hipofosfatemia, aconselhamento genético, raquitismo hereditário.

Abstract

Introduction: X-linked dominant hypophosphatemic rickets (XLH) has a worldwide prevalence of 1:20,000, lacking specific data in State of Rio de Janeiro (Brazil).

Objectives: To analyze the familial occurrence and clinical-laboratory profile of 32 XLH patients in tertiary institutions in Rio de Janeiro.

Methods: Observational, descriptive, cross-sectional study. Variables studied: demographic, clinical, laboratory, and radiographic characteristics; familial occurrence.

Results: Study with 32 diagnosed patients (13 index cases, 19 in families. Median age: 25 years; symptom onset: 18 months; average diagnosis: 4 years and 5 months. All of them with short stature, 30/32 with limb deformities, and 29/32 with genu varum.

Eighteen patients had hypophosphatemia (mean: 2.6 mg/dl $\pm$ 1.1). *PHEX* gene sequencing identified pathogenic variants in 93%.

Discussion: XLH is poorly understood in Brazil, with only 32 cases identified in Rio de Janeiro, mainly in the metropolitan region. The average delay in diagnosis, up to 4 years and 5 months, highlights the urgency of the disease awareness and implementation of specific protocols. Clinical, laboratory, and genetic findings reinforce the complexity of the disease, emphasizing the need for effective strategies for diagnosis and treatment.

Conclusion: The metropolitan region is the epicenter of the cases, with 62.5% of familial occurrence. The wide age range of affected individuals, from 5 to 78 years, reflects the chronicity of the condition. Late diagnosis is a pressing issue, with clinical and radiographic findings consistent with the literature. Additionally, *PHEX* gene sequencing revealed the presence of novel pathogenic variants in 53% of the cases, indicating notable genetic variability.

Keywords: Hypophosphatemia, genetic counseling, hereditary rickets.

LISTA DE FIGURAS

Número	Título	Página
Figura 1	Heredogram5 mostrando um padrão de herança autossômica dominante.	25
Figura 2	Heredograma mostrando um padrão de herança autossômica recessiva.	26
Figura 3	Heredograma mostrando um padrão de herança ligada ao X dominante.	27
Figura 4	Heredograma mostrando um padrão de herança ligada ao X recessiva.	28
Figura 5	Heredograma mostrando um padrão de herança ligada ao DNA Mitocondrial.	29
Figura 6	Fórmula para cálculo da TmP/GFR.	34
Figura 7	Imagem de vários graus de mudanças radiográficas no raquitismo	36
Figura 8	Índice Radiográfico Global de Mudança (RGI-C)	38
Figura 9	Fluxograma da composição da amostra do estudo	52
Figura 10	Distribuição dos participantes de acordo com a instituição de origem.	53
Figura 11	Distribuição dos participantes de acordo com a especialidade de origem.	53
Figura 12	Distribuição de casos familiares e de casos sem história familiar	54
Figura 13	Heredograma da família 01	55
Figura 14	Heredograma da família 02	56
Figura 15	Heredograma da família 03	57

Figura 16	Heredograma da família 04	58
Figura 17	Heredograma da família 05	59
Figura 18	Heredograma da família 06	60
Figura 19	Heredograma da família 07	61
Figura 20	Heredograma da família 08	62
Figura 21	Distribuição da ascendência.	63
Figura 22	Regiões do Estado do Rio de Janeiro com local de moradia/procedência dos indivíduos com XLH, em azul casos familiares e em vermelho casos não familiares.	65
Figura 23	Frequência dos achados clínicos na amostra estudada.	66
Figura 24	Achados radiográficos na amostra estudada.	69
Figura 25	Radiografia simples das mãos e punhos do participante 3. Deformidade metafisária do rádio e ulna.	69
Figura 26	Radiografia simples dos membros inferiores do participante 3. Geno varo tibial bilateral, joelho direito valgo, alargamento, irregularidade da superfície metafisária e baixa da densidade óssea da extremidade distal dos fêmures.	70
Figura 27	Radiografia simples dos membros inferiores do participante 19. Remodelamento ósseo em consequência de fraturas anteriores, ossos porosos, fêmur direito em varo, tibia e fíbula direita em valgo. Haste intramedular na fíbula esquerda.	71

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Número	Título	Página
Quadro 1	Níveis de Referência do Cálcio e Fósforo por Faixa Etária	30
Quadro 2	Valores dos Intervalos da Taxa Máxima de Reabsorção de Fósforo Corrigida pela Taxa de Filtração Glomerular (TmP/GFR)	33
Quadro 3	Classificação dos Tipos de Raquitismo	41
Tabela 1	Dados Demográficos da Amostra Estudada	64
Tabela 2	Valores dos Exames Laboratoriais no Momento do Diagnóstico	67
Tabela 3	Alterações Moleculares Encontradas na Amostra Estudada	72

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	16
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA	18
2.2 EPIDEMIOLOGIA	20
2.3 QUADRO CLÍNICO	20
2.4 CONFECÇÃO DO HEREDOGRAMA.....	23
2.5 DIAGNÓSTICO.....	29
2.5.1 EXAMES BIOQUÍMICOS	29
2.5.1.1 MATERIAL BIOLÓGICO – SANGUE.....	29
2.5.1.2 MATERIAL BIOLÓGICO – URINA.....	31
2.5.1.3 MATERIAL BIOLÓGICO – SANGUE E URINA	32
2.5.2 EXAMES DE IMAGEM.....	34
2.5.3 EXAMES GENÉTICOS	38
2.5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	40
2.6 TRATAMENTO.....	42
2.6.1 TRATAMENTO CONVENCIONAL	43
2.6.2 BUROSUMABE.....	44
2.6.3 SUPORTE SOCIOEMOCIONAL	44
3 JUSTIFICATIVA.....	46
4 OBJETIVOS.....	47
4.1 OBJETIVO GERAL	47
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
5 LOCAL DE ESTUDO	48
6 MATERIAL E MÉTODOS	49
6.1 TIPO DE ESTUDO.....	49
6.2 PERÍODO DE ESTUDO	49
6.3 POPULAÇÃO / AMOSTRA.....	49
6.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	49
6.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
6.4 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS	50

6.5 COLETA DE DADOS	50
6.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	51
7 QUESTÕES ÉTICAS	51
8 RESULTADOS.....	52
8.1 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.1	52
8.2 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.2	54
8.3 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.3	63
8.4 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.4	65
8.5 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.5	71
9 DISCUSSÃO	74
10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	80
11 CONCLUSÕES	81
12 SUGESTÕES	81
13 REFERÊNCIAS.....	82
14 APÊNDICES E ANEXOS	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a: anos

ABO: Associação Brasileira de Odontologia

AD: autossômico dominante

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ar: autossômico

BE: Baixa Estatura

BP: baixo peso

CNV: *Copy Number Variation*

DMF: Dentes Cariados, Ausentes e Obturados

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênicas

FGF: *fibroblast growth factor*

FGF23: Fator de Crescimento de Fibroblastos 23

GFR: *Glomerular Filtration Rate*

GI: gastrointestinais

GV: Geno Varo

HHRH: Raquitismo Hipofosfatêmico com Hipercalcúria Hereditário

HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IEDE: Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione

IPPMG: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

m: meses

MLPA: *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*

MMII: Membros Inferiores

NaPi-IIa: Cotransportador de sódio e fosfato tipo IIa, envolvido na reabsorção renal de fosfato.

OH: hidroxí

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Pcr: Creatinina no Plasma

Pp: Fósforo no Plasma

PTH: Hormônio Paratireoideiano

RGI-C: Índice Radiográfico Global de Mudança

RM: Ressonância Magnética

RN: Recém-nascido

RSS: Escore de Gravidade do Raquitismo

S/N: Sem Registro

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TA: Termo de Assentimento

TC: Tomografia Computadorizada

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TIO: osteomalácia induzida por tumor

TmP: Taxa de Transporte Máximo de Fósforo

TmP/TFG: Relação entre a Reabsorção Máxima Tubular de Fósforo com a Taxa de Filtração Glomerular

TRP: *Target Rating Point*

Ucr: Creatinina na Urina

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Up: Fósforo na Urina

XLH: Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X-Dominante

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

Dentre os raquitismos hereditários, o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante (XLH) é o mais frequente (1:20.000), respondendo pela maioria dos casos de raquitismo familiar e está relacionado ao metabolismo atípico da vitamina D juntamente com hipofosfatemia ligada à hiperfosfatúria (NUNES, LAZARETTI-CASTRO, 2000). Distúrbios com modelos de herança e genótipos diferentes, porém com fenótipos semelhantes, são englobados no termo “Raquitismo Hipofosfatêmico” (MICHALUS, RUSINSKA, 2018). O XLH foi descrito primeiramente em 1937 por Albright, como raquitismo resistente à vitamina D em uma criança que apresentava sinais radiológicos de raquitismo, hipofosfatemia e falta de resposta à vitamina D, mantendo assim a hipofosfatemia e permanecendo os sintomas de raquitismo, tendo sido observado que o quadro de raquitismo era decorrente de perda urinária de fósforo (ALBRIGHT, BUTLER, BLOOMBERG, 1937).

Doenças ósseas podem acometer diferentes etapas da formação do osso como: a) síntese do osteóide; b) mineralização e c) remodelação óssea. O XLH está associado à segunda etapa, a mineralização óssea, onde estão as doenças do metabolismo do cálcio e fosfato (ANDIA, CERRI, SPOLIDORIO, 2006). Sabemos que esta enfermidade pode afetar adultos e crianças. O termo “raquitismo” é comumente utilizado em crianças, pois é na fase infantil que se tem a cartilagem de crescimento e é nessa placa que se encontra a diminuição da mineralização e também do osso epifisário, acometendo o crescimento ósseo mais rapidamente (arcos costais, tíbia e fêmur) levando a deformidades esqueléticas. Assim sendo, o termo “raquitismo” não seria o melhor a ser empregado em indivíduos na fase adulta, pelo fato de que não apresentam mais a cartilagem de crescimento; o termo correto a ser utilizado é osteomalácia, pois há uma diminuição da mineralização logo após o término do crescimento, que envolve a camada mais externa do osso (MENEZES FILHO, CASTRO, DAMIANI, 2006).

Não temos dados do quantitativo de indivíduos com esta doença no estado do Rio de Janeiro, de modo que o presente estudo teve como objetivos a identificação de casos de XLH em pacientes atendidos em instituições de atendimento terciário; identificação dos familiares afetados e indivíduos em risco; características demográficas; frequência de achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, além da descrição das alterações moleculares.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

O Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-Dominante (XLH; OMIM #307800) é um distúrbio osteometabólico que cursa com hipofosfatemia em função da diminuição da reabsorção tubular proximal do fosfato. O quadro clínico-laboratorial é variável, podendo ir desde a hipofosfatemia isolada e assintomática, quadros com sintomas leve e quadros graves com deficiência crônica de fosfato e deformidades ósseas significativas (MAIA et al, 2018).

O XLH está associado a mutações no gene *PHEX* (OMIM #300550), localizado no cromossomo X (Xp22.11). Este gene está ligado à degradação e inativação de fosfatoninas; codifica a endopeptidase PHEX que suprime o Fator de Crescimento de Fibroblastos 23 (FGF23) (RAFAELSEN et al, 2016). O FGF23 é um hormônio regulador de fosfato que age nas células do túbulo renal diminuindo a reabsorção tubular de fósforo por meio do bloqueio dos cotransportadores sódio e fósforo (NaPi-IIa e NaPi-IIc) no túbulo proximal, o que provoca aumento da excreção urinária de fosfato. O FGF23 também regula a 1- α -hidroxilase, inibindo a ativação de 25OH vitamina D para 1,25(OH)₂ levando às alterações características do XLH (RAFAELSEN et al, 2016). Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas no gene *PHEX* levam ao aumento da produção do FGF23 com comprometimento da mineralização óssea pelo aumento da excreção de fosfato (MAIA et al, 2018).

O FGF23 é uma proteína secretada por células ósseas que atua como um hormônio de sinalização endócrina. Sua principal função é regular o metabolismo do fosfato e da vitamina D no organismo. O FGF23 age reduzindo os níveis de fosfato no sangue, principalmente através da supressão da expressão de transportadores de fosfato nas células dos túbulos contornados proximais dos rins. Isso é possível graças à ligação do FGF23 a um receptor específico de FGF e um coreceptor alfa-klotho. Além disso, o FGF23 também é capaz de diminuir os níveis de vitamina D circulante no sangue. Ele faz isso através da supressão da atividade

da 25(OH)vitamina-D-1-alfa-hidroxilase e da expressão do gene *CYP27B1*, que codifica a enzima responsável por essa atividade. Isso resulta em uma menor produção de vitamina D ativa, que é essencial para a absorção de cálcio e fósforo no intestino (RESENDES, 2021).

A produção e secreção de FGF23 são reguladas principalmente pelos níveis de fósforo e vitamina D circulantes no sangue. Quando os níveis de fósforo e vitamina D são altos, há um aumento na expressão e secreção de FGF23 pelas células ósseas. Esse mecanismo ajuda a manter os níveis de fósforo no sangue dentro da faixa normal (BARROS, 2012). No entanto, em algumas doenças, como a hipofosfatemia hereditária (como o XLH), a produção excessiva de FGF23 pode levar a uma redução crônica dos níveis de fósforo no sangue, o que pode causar uma série de sintomas ósseos e dentários (PADIDELA, NILSSON, MAKITIE, 2020).

A herança do XLH é ligada ao X, de caráter dominante (RUSH et al, 2022); tanto homens quanto mulheres podem ser afetados, pois basta um dos cromossomos X apresentar o gene mutante (BUENO, 2022). Ao contrário da herança ligada ao X recessiva, onde as mulheres geralmente são portadoras assintomáticas e os homens afetados (SANTOS, 2013). No entanto, como as mulheres têm dois cromossomos X e os homens têm apenas um, as mulheres tendem a apresentar a doença com possível menor gravidade pelo fenômeno da inativação do cromossomo X (ZHENG et al, 2020).

A mulher com XLH tem chance de 50% de passar o gene mutante para cada um de seus filhos, independentemente do sexo (BUENO, 2022). O homem com XLH terá todas as suas filhas afetadas porque elas herdam o cromossomo X afetado de seu pai, enquanto nenhum dos seus filhos será afetado, pois herdam o cromossomo Y do pai (PAZETO et al, 2018).

Indivíduos com XLH podem apresentar diferentes tipos de alterações genéticas (RESENDES, 2021). As mutações de ponto são uma das principais alterações encontradas, que resultam na substituição de um único nucleotídeo na sequência de DNA e podem levar a mudanças significativas na proteína produzida

(ICHIKAWA et al, 2008). As deleções, por outro lado, envolvem a perda de um ou mais nucleotídeos, podendo afetar um ou mais éxons. Essas alterações podem ter um efeito mais drástico na produção da proteína do que as mutações de ponto (SAITO et al, 2009). Além disso, as duplicações são outra alteração genética possível em pacientes com XLH, em que uma parte do DNA é copiada, resultando em excesso de informação genética (ZHENG et al, 2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência estimada de XLH é de 1 em cada 20.000 a 1 em cada 60.000 nascidos vivos (ACAR, DEMIR, SHI, 2017) e a prevalência é de 1,7 por 100.000 crianças a 4,8 por 100.000 indivíduos incluindo adultos e crianças (HAFFNER et al, 2019).

2.3 QUADRO CLÍNICO

De acordo com NIELD et al (2006), as manifestações clínicas com frequência começam a se tornar aparentes quando as crianças entram na fase crucial de desenvolvimento motor, a deambulação. Nesse período, é comum observar uma série de alterações nos membros inferiores em indivíduos afetados. Esses indivíduos geralmente apresentam um espectro de achados clínicos, como baixa estatura desproporcionada, deformidades ósseas como o geno varo e valgo, fraqueza muscular, distúrbios da marcha, dor óssea e articular, entesopatia, periodontite, abscessos dentários, hipoacusia, dentre outros. As alterações radiográficas clássicas são rarefação óssea (raquitismo, osteomalácia), fraturas, pseudofraturas, deformidades da caixa torácica, alargamento epifisário e arqueamento de ossos longos (CAPELLI et al, 2015; FOSTER et al, 2014; MOREIRA et al, 2020). VAKHARIA et al (2018) acrescentaram a craniossinostose ao espectro de manifestações do XLH.

GROTE et al (2023) explicam que os distúrbios da marcha estão relacionados principalmente a deformidades ósseas nos membros inferiores, que

podem afetar significativamente a maneira como esses indivíduos caminham. As deformidades ósseas de membros inferiores podem ser: a) **geno varo**, deformidade nos membros inferiores em que os joelhos estão afastados enquanto os tornozelos e os pés estão mais próximos; é comumente conhecido como "*pernas arqueadas*" e pode levar a uma marcha cambaleante, já que os indivíduos precisam se equilibrar sobre uma base de apoio mais estreita; b) **geno valgo**, o oposto do geno varo; nesse caso, os joelhos se aproximam enquanto os tornozelos estão mais afastados e isso pode resultar em uma marcha com os joelhos se tocando ou quase se tocando a cada passo. Devido às deformidades e ao enfraquecimento ósseo, a marcha pode ser acompanhada de uma oscilação incomum dos membros inferiores, levando a um padrão de marcha não tão fluido quanto em indivíduos saudáveis.

A baixa estatura é causada pela redução da taxa de crescimento ósseo pela deficiência de fosfato. Os ossos das extremidades são particularmente afetados, o que resulta na estatura abaixo da média para a idade. A deficiência de fosfato pode ainda causar deformidades ósseas, como lordose lombar e crânio em forma de sino, além do geno varo e valgo (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022; CAPELLI et al, 2015; FOSTER et al, 2014; MOREIRA et al, 2020).

As deformidades ósseas podem levar a complicações ortopédicas, como dor osteoarticular crônica, artrose, luxações/subluxações articulares e fraturas ósseas (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022). A dor óssea pode ser causada por mineralização óssea insuficiente, enquanto a dor nos membros inferiores pode ser devida à carga excessiva nos ossos deformados (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022; CAPELLI et al, 2015; FOSTER et al, 2014; MOREIRA et al, 2020).

A deficiência de fosfato também pode afetar a função muscular, levando à fraqueza e fadiga muscular. A fraqueza muscular pode ser causada pela redução da força muscular devido à mineralização óssea insuficiente ou por um desequilíbrio no metabolismo do cálcio e do fosfato no músculo esquelético (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022). A deficiência de fosfato desencadeia uma resposta fisiológica de conservação, resultando na redução da excreção de fosfato

pelos rins. Como parte desse mecanismo de compensação, os rins retêm mais fosfato na corrente sanguínea para compensar a carência desse mineral essencial. No entanto, paradoxalmente, essa conservação de fosfato pelos rins pode levar ao aumento da quantidade de fosfato presente na urina. Esse excesso de fosfato na urina pode contribuir para a formação de litíase renal. Os cálculos renais são aglomerados sólidos de minerais que podem se formar nos rins e causar dor e complicações se forem grandes o suficiente para obstruir o trato urinário. Portanto, embora o organismo tente manter níveis adequados de fosfato no sangue em resposta à deficiência, esse processo complexo pode aumentar o risco de litíase renal (COLARES NETO, 2015).

De acordo com MARCUCCI, BRANDI (2022), entesopatia é um termo médico utilizado para descrever uma condição caracterizada pela inflamação, lesão ou degeneração que afeta as enteses. As enteses são os pontos de ligação onde um tendão ou um ligamento se prende ao osso. Devido à mineralização inadequada dos ossos em pacientes com XLH, as enteses podem se tornar mais frágeis e propensas a inflamações, lesões e degenerações. Isso pode resultar em entesopatias, que são caracterizadas por dor, inchaço, sensibilidade e disfunção nas áreas afetadas. As entesopatias em indivíduos com XLH geralmente afetam tendões e ligamentos em áreas como joelhos, cotovelos, ombros e quadris, onde as forças musculares são transmitidas aos ossos.

A perda auditiva que pode ocorrer no XLH é causada pela mineralização inadequada dos ossículos do ouvido médio, que são responsáveis por transmitir o som da orelha externa para o ouvido interno. Pode ser progressiva e bilateral e pode afetar a fala, a comunicação e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022).

A deficiência de fosfato afeta a mineralização dentária, levando a diversas complicações dentárias, que incluem atraso na erupção dentária, dentes cônicos, rizólise, cáries, periodontite, hipoplasia do esmalte, e má oclusão dentária (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022; HOAC et al, 2020). Em um estudo observacional retrospectivo onde foram avaliados 30 adultos com XLH, foi

verificado que a maioria apresentava índices de dentes cariados, ausentes e obturados (DMF) significativamente mais elevados do que a população geral. Foi relatada adicionalmente alta incidência de periodontite apical e desvitalização dentária (KATO et al., 2023). Percentuais referentes à hipoplasia do esmalte e mal oclusão dentária foram 64% e 51,4% respectivamente (SAITO et al, 2017; AONO, NAKAMURA, SUGIMOTO, 2009).

A prevenção e tratamento das complicações dentárias em pacientes com XLH é essencial para manter uma boa saúde bucal. Os cuidados com a higiene bucal, visitas regulares ao dentista e tratamentos precoces de cáries e doenças periodontais são fundamentais. Além disso, o monitoramento do estado mineral ósseo e o tratamento adequado da hipofosfatemia podem ser benéficos para a prevenção de complicações dentárias em pacientes com XLH (WHYTE, 1996). Segundo a Associação Brasileira de Odontologia (ABO) e a *Oral Health Group* (2020) muitos dentistas podem não estar familiarizados com a doença e sua complexidade, o que pode levar a diagnósticos errados ou a tratamentos inapropriados, como a extração desnecessária de dentes (ABO, 2020).

2.4 CONFECÇÃO DO HEREDOGRAMA

A história familiar é importante porque, como sabemos, certas doenças têm origem genética. Isso significa que, em muitos casos, a tendência a desenvolver uma determinada doença pode ser passada de geração em geração. Portanto, os médicos procuram entender o histórico de doenças dos parentes de seus pacientes, a fim de identificar possíveis riscos à saúde (LAWALL et al, 2012).

Um dos métodos mais comuns usados pelos médicos para analisar a história familiar é a construção do heredograma, onde são registrados minimamente os dados de três gerações da família, incluindo parentes de primeiro e segundo grau. Além disso, também é importante registrar a idade, sexo, estado de saúde e causa de morte de cada parente, a fim de criar um registro preciso e completo da história familiar (DITTERICH, GABARDO, MOYSÉS, 2009). Um dos padrões a serem seguidos na construção do heredograma é a análise de parentes

afetados e não afetados. É importante avaliar tanto aqueles que apresentam a doença quanto aqueles que não apresentam, para que possam ser identificados possíveis portadores de genes mutantes (RIBEIRO, 2009). Dessa forma, é possível identificar padrões genéticos e históricos familiares que possam estar relacionados a doenças específicas e os médicos podem realizar exames e monitorar a saúde dos pacientes de maneira mais eficiente (BRUNONI, 2002).

Segundo LAWALL et al (2012) é importante ressaltar que a história familiar não é o único fator a ser considerado no diagnóstico e tratamento de doenças. Outros fatores, como hábitos de vida e fatores ambientais, também devem ser levados em conta. No entanto, a história familiar é uma ferramenta valiosa para entender a biologia dos pacientes e ajudar a prevenir e tratar doenças. O heredograma é outra ferramenta valiosa para registrar esses dados e ajudar os profissionais a tomar decisões mais informadas sobre o diagnóstico e tratamento de seus pacientes.

Como o XLH tem caráter hereditário e, é possível que haja mais de um membro da família acometido. Em função disso, o conhecimento da história familiar e a confecção do heredograma são importantes na identificação de indivíduos em risco para a mesma enfermidade, que podem apresentar sintomas semelhantes ao indivíduo acometido (probanda), (HAFFNER et al, 2019). Nas condições genéticas hereditárias, o heredograma pode ser útil na determinação do padrão de herança da doença (RUSH et al, 2022).

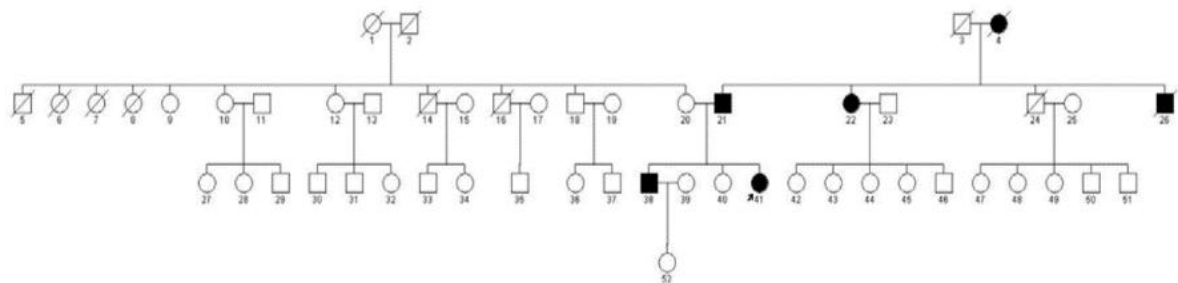
Outro ponto importante é avaliar se a doença é autossômica dominante ou recessiva. A maioria das doenças genéticas tem uma herança autossômica, ou seja, a mutação afeta genes localizados nos cromossomos autossômicos (não sexuais). Na doença autossômica dominante, um gene defeituoso de um dos pais é suficiente para causar a doença. Já na doença autossômica recessiva, é preciso que ambos os pais transmitam o gene defeituoso para que a doença se manifeste. Portanto, na construção do heredograma, é importante avaliar se a doença afeta homens e mulheres igualmente, o que pode indicar uma herança autossômica

dominante, ou se afeta principalmente homens, o que pode indicar uma herança ligada ao cromossomo X (SEPEL, 2015).

A herança autossômica dominante é um tipo de herança genética em que a presença de apenas um alelo dominante é suficiente para expressar um fenótipo dominante. Em outras palavras, se um indivíduo herdou um alelo dominante de um dos pais, ele expressará o fenótipo dominante, mesmo que o alelo recessivo também esteja presente (CRUZ, 2006). Afeta igualmente homens e mulheres (SEPEL, 2015). Uma condição genética autossômica dominante é a Neurofibromatose tipo 1, que é causada por uma mutação no gene *NF1* localizado no cromossomo 17 (SOUZA et al, 2009).

A Figura 1 mostra o heredograma com padrão de herança autossômica dominante

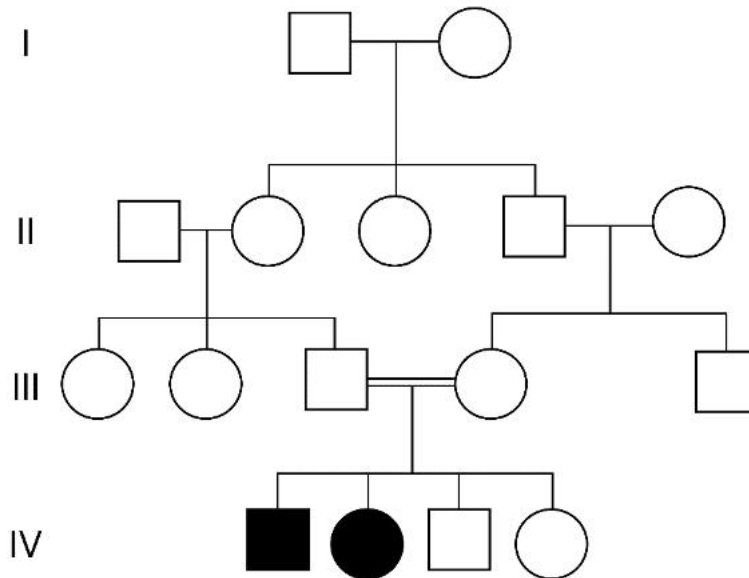
Figura 1 - Heredograma mostrando um padrão de herança autossômica dominante.



Fonte: Adaptado de CRUZ, 2006.

A herança autossômica recessiva ocorre quando ambos os pais sem a doença em questão transmitem o gene defeituoso para que a doença se manifeste na prole; a consanguinidade aumenta a chance de uma doença de caráter autossômico recessivo acontecer. A 2 mostra um exemplo de heredograma com padrão de herança autossômica recessiva (SEPEL, 2015).

Figura 2 - Heredograma mostrando um padrão de herança autossômica recessiva.

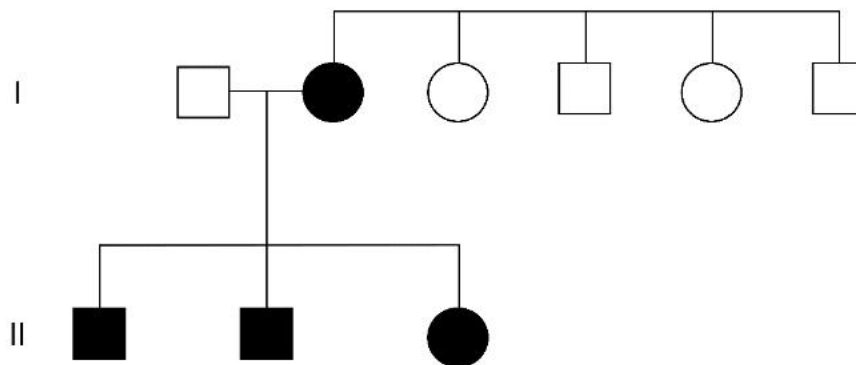


Fonte: Adaptado de VESTIPROVAS, 2011.

A herança ligada ao X dominante, ou seja, a mutação ocorre em um gene localizado no cromossomo X, que é o caso do XLH. Como os homens têm apenas um cromossomo X e as mulheres têm dois, a herança ligada ao X dominante é mais comum em mulheres do que em homens (RUSH et al, 2022). Um exemplo de uma condição genética ligada ao X dominante é a síndrome de Rett, que é causada por uma mutação no gene *MECP2* localizado no cromossomo X (DE OLIVEIRA et al, 2022). Assim como outras formas de herança genética, a herança ligada ao X dominante pode ser transmitida de uma geração para a outra (RUSH et al, 2022).

A Figura 3 mostra um exemplo de heredograma com padrão de herança ligada ao X dominante.

Figura 3 - Heredograma mostrando um padrão de herança ligada ao X dominante.

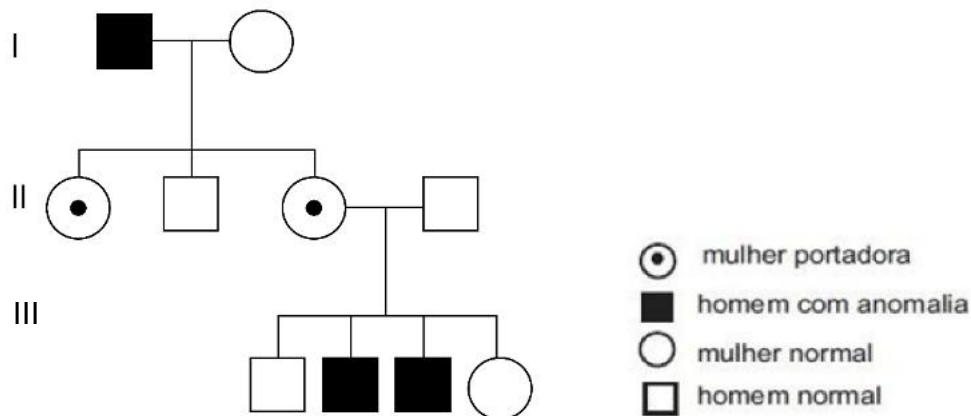


Fonte: Adaptado de KERTSCHER et al, 2022.

A herança ligada ao X recessiva é um tipo de herança genética em que a mutação no gene responsável por uma determinada característica está localizada no cromossomo X e o acometimento é diferente em homens e mulheres. Algumas doenças que apresentam herança ligada ao X recessiva incluem a Distrofia Muscular de Duchenne e Síndrome de Alport (DA COSTA et al, 2020; KERTSCHER et al, 2022).

A Figura 4 mostra um exemplo de heredograma com padrão de herança ligada ao X recessiva.

Figura 4 - Heredograma mostrando um padrão de herança ligada ao X recessiva.

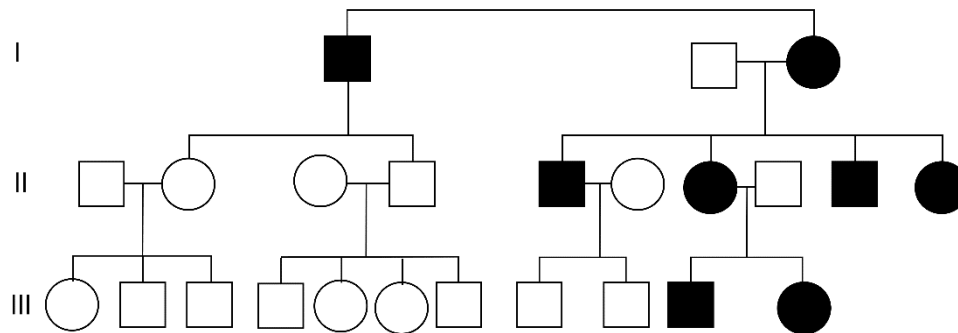


Fonte: Adaptado de HEREDOGRAMAS. brainly.com.br, 2023.

A herança mitocondrial é um tipo de herança genética que se refere à transmissão de características genéticas através das mitocôndrias. Diferente da herança genética clássica, que é transmitida através do núcleo das células, a herança mitocondrial acontece pela transmissão de mitocôndrias presentes no citoplasma dos gametas (óvulos), exclusivamente pela linhagem materna, já que os espermatozoides praticamente não possuem citoplasma. As mitocôndrias possuem seu próprio material genético, o DNA mitocondrial, que é composto por um único cromossomo circular. Uma vez que cada célula contém muitas mitocôndrias, pode haver variação no número de cópias do DNA mitocondrial e, portanto, na quantidade de mutações presentes em cada célula. Algumas doenças causadas por mutações no DNA mitocondrial incluem a síndrome de Leigh e a miopatia mitocondrial (DA SILVA et al, 2021).

A Figura 5 mostra um exemplo de heredograma com padrão de herança mitocondrial.

Figura 5 - Heredograma mostrando um padrão de herança ligada ao DNA Mitocondrial.



Fonte: Adaptado de JUNIOR, 2021.

2.5 DIAGNÓSTICO

Exames bioquímicos, radiográficos e o estudo molecular são ferramentas importantes na investigação diagnóstica do XLH, já que o diagnóstico definitivo é baseado em uma combinação de características clínicas, exames bioquímicos, radiográficos e genéticos. A medida dos níveis de fosfato é o teste mais comum e importante para o diagnóstico e monitoramento da doença (RESENDES, 2021).

2.5.1 EXAMES BIOQUÍMICOS

2.5.1.1 MATERIAL BIOLÓGICO – SANGUE

O exame laboratorial mais comum para o diagnóstico é a medida do nível sérico de fosfato, que geralmente está abaixo do nível de referência para a idade. Este é o parâmetro mais importante para o diagnóstico da XLH e monitoramento da eficiência do tratamento. É também uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce do XLH em crianças (RESENDES, 2021).

O cálcio desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde dos ossos e músculos. Em pacientes com XLH, os níveis de cálcio podem ser impactados devido à relação intrínseca entre o cálcio e o fosfato no organismo. A

baixa concentração de fosfato no sangue, característica da XLH, pode influenciar os níveis de cálcio de duas maneiras: a) **Hipocalcemia**: a hipofosfatemia pode resultar em níveis reduzidos de cálcio no sangue (hipocalcemia). Isso ocorre porque o fosfato desempenha um papel essencial na regulação do cálcio no organismo. A escassez de fosfato pode prejudicar a absorção de cálcio no intestino e sua reabsorção nos rins, levando a uma diminuição dos níveis de cálcio no sangue; b) **Hipercalcúria**: além do que foi exposto, a hipofosfatemia pode estimular a excreção excessiva de cálcio na urina (hipercalcúria). Essa condição faz parte de um intrincado sistema de regulação de minerais no organismo, e a perda excessiva de cálcio na urina pode contribuir para a formação de cálculos renais, bem como para a redução dos níveis de cálcio no sangue. A monitorização regular dos níveis de cálcio é fundamental para avaliar a saúde óssea e renal desses pacientes e garantir intervenções apropriadas quando necessário (MARCUS, 2011).

O Quadro 1 mostra os níveis séricos de cálcio e fosfato nas diversas faixas etárias.

Quadro 1 - Níveis de Referência do Cálcio e Fosfato séricos por faixa etária.

Idade	Ca (mg/dL)	F (mg/dL)
0-5m	8,70 - 11,30	3,87 – 7,74
6-12m	8,70 – 11,02	3,56 – 6,65
1-5a	9,42 – 10,82	3,25 – 6,03
6-12a	9,42 – 10,30	3,09 – 5,57
13-15a	8,82 – 10,22	2,94 – 5,11
16-19a	8,82 – 10,22	2,63 – 4,95
Adultos	8,62 – 10,34	2,60 – 4,49

Nota: m = meses; a = anos

Fonte: Adaptado de MEYERHOFF et al, 2018.

O nível de Fosfatase Alcalina total pode estar acima do nível de referência (KANG et al, 2012). A Fosfatase Alcalina é uma enzima presente em diversos tecidos do organismo, incluindo os ossos e o fígado. A Fosfatase Alcalina óssea é produzida pelos osteoblastos e está envolvida na mineralização óssea (AZPIAZU et al, 2018). Em pacientes com XLH, a baixa concentração de fosfato pode levar à diminuição da mineralização óssea e, conseqüentemente, à elevação da Fosfatase Alcalina total (ALVES, ARRUTI, 2009).

Outros testes laboratoriais também podem ser úteis na investigação diagnóstica, incluindo a medida dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D e do paratormônio (PTH). Os níveis de 1,25-dihidroxitamina D estão geralmente abaixo dos níveis de referência, enquanto os níveis de PTH podem estar elevados. Os níveis de 1,25-dihidroxitamina D são um indicador sensível da atividade da doença em pacientes com XLH (KANG et al. 2012).

2.5.1.2 MATERIAL BIOLÓGICO – URINA

Exames bioquímicos de urina desempenham um papel fundamental no acompanhamento de pacientes com XLH, permitindo avaliar a função renal e o equilíbrio de minerais, como fósforo e cálcio, no organismo desses indivíduos (VASCONCELLOS et al, 2010).

Creatinina Urinária: A dosagem da creatinina na urina é um exame essencial na avaliação da função renal em indivíduos com XLH. A creatinina é um produto residual do metabolismo muscular, e sua excreção urinária reflete a capacidade dos rins de filtrar substâncias do sangue. Em pacientes com XLH, a avaliação da creatinina urinária ajuda a monitorar a função renal e a identificar possíveis alterações que podem ocorrer devido à doença ou a complicações associadas (VASCONCELLOS et al, 2010).

Fósforo Urinário: O fósforo urinário é outro marcador importante nos exames bioquímicos de urina em pacientes com XLH. Dado que a XLH é

caracterizada por baixos níveis de fosfato no sangue, a dosagem do fósforo na urina ajuda a compreender como o organismo está lidando com a excreção deste mineral vital. Níveis elevados de fósforo na urina podem indicar uma resposta compensatória do organismo para reter fosfato ou podem refletir a presença de outras condições médicas (VASCONCELLOS et al, 2010).

Cálcio Urinário: A análise do cálcio urinário é crucial para o acompanhamento da saúde renal e óssea. Como a hipofosfatemia pode afetar o equilíbrio de cálcio no organismo, a dosagem de cálcio na urina ajuda a identificar se há uma excreção excessiva de cálcio na urina. Isso pode ser um indicativo de hipercalcúria, um fenômeno frequente no XLH, no qual há perda anormal de cálcio pelos rins. A avaliação do cálcio urinário auxilia na adaptação de estratégias de tratamento para minimizar riscos ósseos e renais (VASCONCELLOS et al, 2010).

A ureia e a creatinina são substâncias produzidas pelo organismo como resultado do metabolismo das proteínas. Elas são filtradas pelos rins e eliminadas pela urina. Em pacientes com XLH, a baixa concentração de fosfato pode afetar a função renal e levar a uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), que é uma medida da taxa de filtração de sangue pelos glomérulos renais. Por isso, é comum que sejam realizadas dosagens de ureia e creatinina para avaliar a função renal dos pacientes (GONZÁLEZ-LAMUÑO et al, 2022).

2.5.1.3 MATERIAL BIOLÓGICO – SANGUE E URINA

A avaliação da relação entre a reabsorção máxima tubular de fosfato com a taxa de filtração glomerular (TmP/TFG) é uma importante medida utilizada na avaliação de pacientes com raquitismo hipofosfatêmico. A demonstração da perda renal anômala de fosfato é suficiente para caracterizar o raquitismo como hipofosfatêmico, mesmo que os níveis sanguíneos de fosfato estejam normais. No entanto, é importante lembrar que o aumento do fosfato urinário não é suficiente para diagnosticar a XLH. Além disso, é preciso levar em consideração que os valores de fosfatúria podem variar com a idade. No entanto, em alguns casos de

raquitismo hipofosfatêmico pediátrico, a *Target rating point* (TRP) pode estar normal devido a um mecanismo de compensação metabólica. Esse mecanismo é ativado quando os níveis de fosfatemia estão muito baixos, aumentando a reabsorção tubular renal para tentar normalizá-los. Para avaliar o equilíbrio renal do fosfato com mais precisão, é necessário utilizar uma forma mais precisa de avaliação, como o TmP/GFR (GARCÍA-NIETO et al, 2023).

É importante lembrar que os valores de TmP/TFG também podem variar com a idade e por isso é importante levar em consideração a idade do paciente na interpretação dos resultados (**Quadro 2**). A relação entre a reabsorção máxima tubular de fosfato e a taxa de filtração glomerular, conhecida como TmP/TFG, é uma importante medida utilizada na avaliação de diversas condições renais, incluindo a hipofosfatemia. A TmP/TFG é calculada pela comparação da quantidade máxima de fosfato que é reabsorvida pelos túbulos renais com a taxa de filtração glomerular, que é a quantidade de sangue que é filtrada pelos rins em um determinado período (Figura 6), (RESENDES, 2021).

Quadro 2 - Valores dos intervalos da taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR)

Idade	TmP/GFR Valores para ambos os sexos (mg/dL)
Recém-nascido	5,7 – 8,1
1 mês - 2 anos	3,6 - 5,4
2-12 anos	3,8 – 5,0
12-16 anos	3,4 – 4,6
15-25 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

Nota: TmP/GFR = Refere-se à relação entre a taxa de filtração glomerular e o transporte máximo tubular de uma substância específica.

Fonte: Adaptado de CHONG et al, 2011.

Figura 6 - Fórmula para cálculo da TmP/GFR.

1. **Fórmula TRP:**

$$TRP = 1 - \left(\frac{U_p}{P_p} \times \frac{P_{cr}}{U_{cr}} \right)$$

2. **Fórmula TmP/GFR:**

$$\frac{TmP}{GFR} = P_p - \left(\frac{U_p}{U_{cr}} \right) \times P_{cr}$$

Nota: TRP: Taxa de Reabsorção Tubular de Fosfato. TmP: Taxa de Transporte Máximo de Fosfato. GFR: (do inglês *Glomerular Filtration Rate*), Taxa de Filtração Glomerular. Up: Fosfato na urina. Pp: Fosfato no plasma. Ucr: Creatinina na urina. Pcr: Creatinina no plasma.

Fonte: Adaptado de RESENDES, 2021.

2.5.2 EXAMES DE IMAGEM

As radiografias simples e outros exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são ferramentas importantes a investigação diagnóstica do XLH. Esses exames permitem a avaliação da estrutura óssea em menor e maior detalhe e detecção de anomalias que podem ser características do XLH. As radiografias simples são amplamente utilizadas para o diagnóstico, especialmente em crianças, pois permitem a avaliação do crescimento ósseo e detecção de anormalidades no processo de ossificação, como alargamento das placas metafisárias, deformidades ósseas e fraturas espontâneas (HARDY et al, 1989). Podem também ser usadas para avaliar a gravidade da doença e monitorar a eficácia do tratamento ao longo do tempo (IKEGAWA, HASEGAWA, 2023).

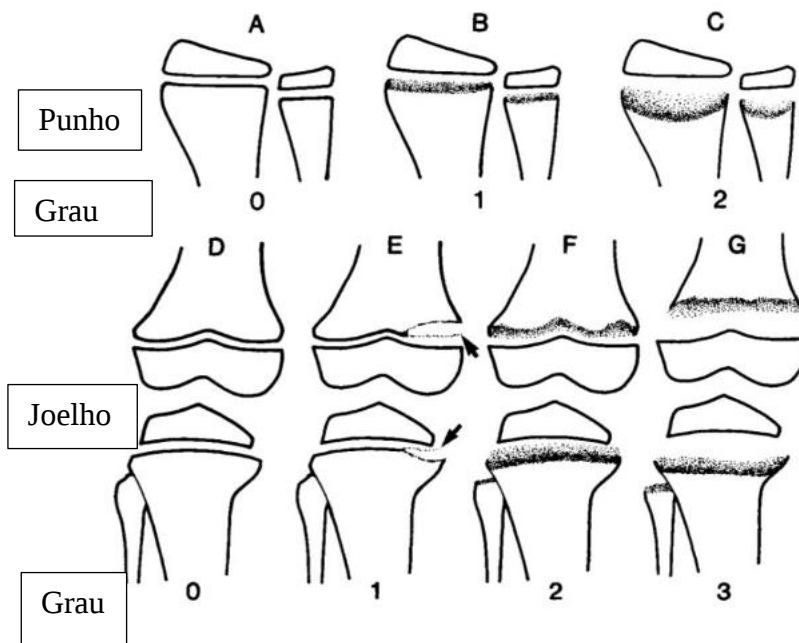
Outra aplicação importante da radiografia simples é a detecção de calcificações nos tecidos moles como tecido celular subcutâneo e vasos sanguíneos. A calcificação vascular é uma complicação comum em pacientes com XLH e pode levar a outras complicações, como doenças cardiovasculares (REID

et al, 1991). A TC e a RM também podem ser usadas para avaliar a extensão das calcificações e a sua relação com estruturas vitais, como vasos sanguíneos e órgãos internos. O uso dessas ferramentas permite um diagnóstico mais preciso e ajuda no monitoramento da doença ao longo do tempo (REID et al, 1991).

As mudanças radiográficas do raquitismo ativo são evidentes na placa de crescimento dos ossos longos que crescem rapidamente. Essas mudanças refletem a expansão da placa de crescimento cartilaginosa e a mineralização atrasada. A junção da metáfise mineralizante com a fise cartilaginosa (zona de calcificação provisória) aumenta em espessura longitudinal. Consequentemente, o espaço radioluciente entre a metáfise e a epífise se expande porque a sombra da zona de calcificação provisória é parcialmente ou totalmente invisível. A metáfise raquítica pode parecer indistinta, esfiapada e irregular nas radiografias. A margem calcificada visível da metáfise pode ser côncava e se espalhar transversalmente, resultando em uma forma de "taça de champanhe" (SILVERMAN, 1993). Outros sinais radiográficos de raquitismo incluem osteopenia generalizada, fraturas em galho verde, aparecimento tardio de centros de ossificação e curvatura dos ossos longos (EDEIKEN, DALINKA, KARASICK, 1990).

É difícil medir objetivamente a resposta radiográfica ao tratamento ao longo do tempo ou comparar diferentes grupos de indivíduos pela gravidade da doença. Métodos de pontuação foram desenvolvidos para outras doenças, como osteoartrite e artrite reumatoide, para quantificar a gravidade da doença (LANE, KREMER, 1995). Métodos de pontuação radiográfica são particularmente adequados para doenças como o raquitismo, onde os achados radiográficos refletem a fisiopatologia da doença. Para facilitar a comparação da gravidade radiográfica, foi desenvolvido um método de pontuação de 10 pontos com base em radiografias dos pulsos e joelhos (Figura 7; THACHER et al, 2000).

Figura 7 - Imagem de vários graus de mudanças radiográficas no raquitismo. A: um punho normal; B: irregularidade e alargamento da placa de crescimento, mas sem concavidade; C: convexidade metafisária e margens frangeadas. D: um joelho normal. E: apenas as porções mediais das metáfises femorais e tibiais são afetadas. Há parcial lucência das metáfises, mas as margens são claramente visíveis (setas). F: lucência parcial das metáfises, mas as margens não são nitidamente definidas. No entanto, as zonas de calcificação provisória não são completamente lucentes e exibem alguma calcificação. G: completa lucência da zona de calcificação provisória. As epífises aparecem amplamente separadas das metáfises distais.



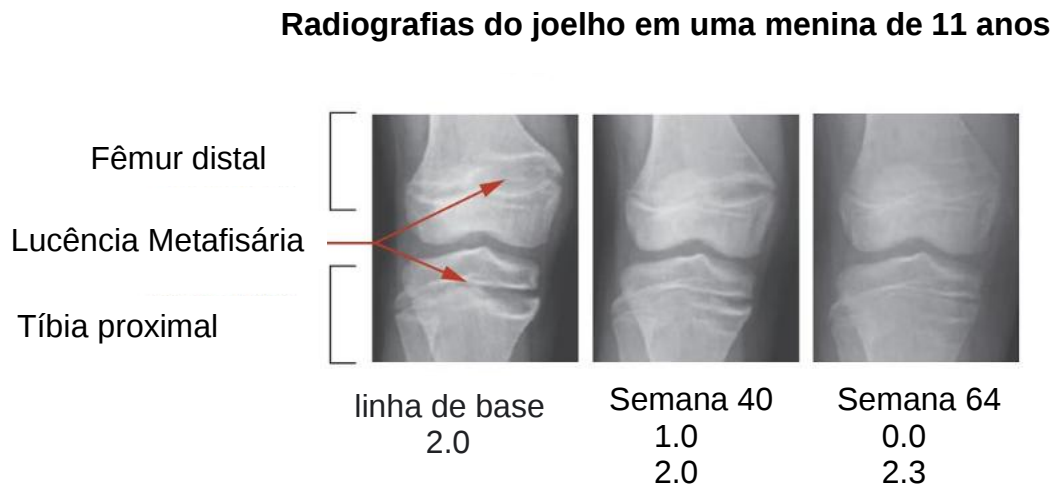
Fonte: Adaptado de THACHER et al, 2000.

O raquitismo é uma doença que pode afetar os ossos das crianças, e as radiografias são a maneira mais precisa de avaliar sua gravidade. O Escore de Gravidade do Raquitismo (RSS) é um método quantitativo que avalia a gravidade do raquitismo nos punhos e joelhos. Geralmente, ele é baseado na análise de radiografias para avaliar a presença de deformidades ósseas, como alargamento das epífises (extremidades dos ossos) ou outras anormalidades características do raquitismo. Embora originalmente tenha sido validado em casos de raquitismo nutricional, o RSS também é utilizado para avaliar a gravidade do raquitismo associado ao XLH e a resposta ao tratamento com burosumabe em crianças. No

entanto, deve-se lembrar que o RSS reflete apenas os efeitos metafisários/distais da desordem esquelética e não leva em consideração deformidades nos membros inferiores, como coxa vara, torção tibial, arqueamento das pernas ou joelhos valgos. Por isso, é importante considerar outras formas de avaliação clínica em conjunto com as radiografias e o RSS para obter uma avaliação completa da gravidade do raquitismo e dos efeitos do tratamento (LIM et al, 2021).

O Índice Radiográfico Global de Mudança (RGI-C). foi desenvolvido e validado para avaliar a eficácia de tratamentos como asfotase alfa em lactentes e crianças com hipofosfatasia, uma doença metabólica hereditária que causa baixa atividade da enzima fosfatase alcalina não específica do tecido, resultando em mineralização esquelética comprometida e raquitismo. Esse índice é utilizado para avaliar mudanças em anormalidades esqueléticas específicas da doença, permitindo que os médicos monitorem a eficácia do tratamento e ajustem a terapia conforme necessário. Com o RGI-C, os médicos podem avaliar a resposta do paciente ao tratamento e fazer alterações para garantir que o paciente receba a terapia adequada para controlar a hipofosfatasia e minimizar o impacto da doença na qualidade de vida (WHYTE et al, 2018). Para avaliar a eficácia do tratamento em crianças com XLH, foi desenvolvida uma versão específica do RGI-C, que permite avaliar as mudanças em anormalidades ósseas nos punhos, joelhos e deformidades no fêmur, tíbia e fíbula. Essa versão foi incluída nos ensaios clínicos de burosumabe, que é um tratamento promissor para XLH (Figura 8. Pares de radiografias foram tirados antes e durante o tratamento e comparados lado a lado para avaliar a evolução da doença (CARPENTER et al, 2018).

Figura 8 - Índice Radiográfico Global de Mudança (RGI-C)



Fonte: Adaptado de CARPENTER et al, 2018.

2.5.3 EXAMES GENÉTICOS

A análise molecular pode ajudar a identificar mutações no gene *PHEX* em até 85% dos casos (HAFFNER et al, 2019). Os testes genéticos moleculares são ferramentas importantes para o diagnóstico de doenças genéticas. Existem várias abordagens de testes genéticos que podem ser usadas para o diagnóstico de XLH (GODINHO, KEOGH, EAVEY, 2003). Uma abordagem é o teste de um único gene, que envolve o sequenciamento do gene *PHEX*, com análise de pequenas deleções/duplicações. Esta abordagem é a mais adequada quando há evidência clínica forte de XLH (RUPPE et al, 2012).

Segundo RUPPE et al (2012), outra abordagem é o uso de um painel de múltiplos genes que inclua o gene *PHEX* e outros genes de interesse para diagnóstico diferencial. Os genes incluídos no painel e a sensibilidade diagnóstica do teste variam de laboratório para laboratório e podem mudar ao longo do tempo. É importante lembrar que alguns painéis de múltiplos genes podem incluir genes que não estão associados à condição, portanto, os clínicos devem determinar qual painel de múltiplos genes é mais provável de identificar a causa genética da condição que está sendo avaliada. Além disso, alguns laboratórios oferecem a

opção de um painel personalizado, que inclui genes especificados pelo clínico com foco no aspecto fenotípico. Os métodos utilizados em um painel podem incluir sequenciamento de nova geração, com análise de pequenas deleções/duplicações e outros testes não baseados em sequenciamento, como a técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), (CLAUSMEYER et al, 2009).

No caso do diagnóstico genético de XLH, o MLPA pode ser usado para detectar grandes deleções que não seriam detectadas pelo sequenciamento gênico convencional. Portanto, o uso do sequenciamento de DNA e MLPA pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico genético de doenças causadas por alterações no número de cópias de DNA que não tenham sido detectadas por sequenciamento de nova geração (CLAUSMEYER et al, 2009). Estas grandes deleções e duplicações podem ser também identificadas pela técnica de CNV (*Copy Number Variation*) acoplada à análise de um gene, painéis ou do exoma completo (ZHAO et al, 2013). É importante destacar que a escolha da técnica de teste genético molecular a ser utilizada depende do caso clínico específico e deve ser discutida com um geneticista clínico (FRAGOSO et al, 2021; SCHAEFER, THOMPSON, 2015).

Recentemente foi publicado um artigo científico que descreveu a avaliação molecular em 16 indivíduos diagnosticados com XLH e foi constatado que um deles possuía deleção no lugar de mutação de ponto, evidenciando a importância do uso de técnicas complementares para o diagnóstico preciso de condições como o XLH e outras doenças genéticas. Esse estudo destacou que, em alguns casos, a aplicação de métodos como MLPA pode ser crucial para a identificação de variações genéticas que não são detectadas pelo sequenciamento de nova geração, permitindo um tratamento mais efetivo e personalizado para o paciente (SANT'ANA et al, 2022).

A análise molecular é útil para o aconselhamento genético, especialmente para famílias com histórico de XLH. Se uma mutação no gene *PHEX* for identificada em um indivíduo, os membros da família podem ser testados para ver

se eles também têm a mutação. Isso pode ajudar a identificar pessoas em risco de desenvolver a doença e permitir que medidas preventivas sejam tomadas (SUN et al, 2019; HAFFNER et al, 2019).

2.5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico preciso é crucial para o tratamento eficaz em qualquer doença, especialmente em doenças raras. Quando um paciente apresenta sinais e sintomas incomuns ou pouco conhecidos, o diagnóstico correto pode ser um desafio. No entanto, é importante lembrar que o diagnóstico preciso é a chave para o tratamento adequado. Em muitos casos de doenças raras, os pacientes passam anos sem um diagnóstico preciso, enfrentando dificuldades para encontrar médicos especializados e tratamentos eficazes. Isso pode levar ao atraso no início do tratamento e ao uso de terapias inadequadas que podem causar danos ao paciente, levando à perda de tempo e dinheiro (GAINOTTI et al., 2018).

O diagnóstico precoce do XLH se faz importante tendo em vista que 20% dos casos não são familiares e sim a eventos de novo (mutações espontâneas) (BECK-NIELSEN et al, 2019). No entanto, o reconhecimento dos sinais e sintomas continua sendo um desafio entre os profissionais da área médica pois o raquitismo hipofosfatêmico ainda é diagnosticado como raquitismo carencial ou como outras doenças, tais como as displasias esqueléticas, que são um grupo de doenças genéticas que afetam o desenvolvimento ósseo, levando a deformidades nas articulações e ossos (LEIVA-GEA et al, 2022) e a doença de Blount, condição que afeta o desenvolvimento da tíbia e do fêmur, causando genu varo semelhante ao observado em pacientes com XLH (BRIDGES, AGARWAL, RANEY, 2023).

Além do XLH, existem outros tipos de raquitismo hipofosfatêmico que são causados por mutações em diferentes genes, como mostra o **Quadro 3**. Entre eles, o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante é causado por mutações no gene *FGF23*, enquanto o raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo é causado por mutações no gene *DMP1*. Já o raquitismo

hipofosfatêmico com hipercalciúria hereditário (HHRH) é causado por mutações no gene *SLC34A3*. Além desses tipos de raquitismo hipofosfatêmico genético, existem outras condições que podem apresentar sintomas semelhantes, como a displasia fibrosa dos ossos, a síndrome de Fanconi renal, a deficiência de vitamina D e a osteomalácia induzida por tumor (CARPENTER et al, 2017). É importante que os profissionais de saúde considerem essas possibilidades ao realizar o diagnóstico diferencial e utilizar as técnicas de diagnóstico mais adequadas para cada caso específico (LEIVA-GEA et al, 2022).

Quadro 3 - Classificação dos tipos de raquitismo

Calciopênico	
Def vit D	Carencial
Def 25-hidroxilase	Vit D dependente tipo 1B
Def 1- α -hidroxilase	Vit D dependente tipo 1A
Resistente vit D Gene <i>VDR</i>	Vit D dependente tipo 2
Resistente vit D Superexpressão de resposta	Vit D dependente tipo 2b
Aumento da degradação vit D por anticonvulsivante	Fenobarbital Carbamazepina Fenitoína
Aumento da degradação vit D por antimicrobiano	Rifampicina

Fosfopênico	
Aleitamento Materno em RN muito BP	Fórmulas hipoalergênicas (Neocate) ou Nutrição Parenteral
Cirurgia ou Doenças GI	Uso excessivo de ligante de fosfato
Dependente de FGF23	
Gene <i>PHEX</i>	Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH)
Gene <i>DMP1</i>	Raquitismo hipofosfatêmico Ar tipo 1
Gene <i>ENPP1</i>	Raquitismo hipofosfatêmico Ar tipo 2
Gene <i>FGF23</i>	Raquitismo hipofosfatêmico AD
Outros	TIO, Displasia Fibrosa Poliostótica
Independente de FGF23	
Gene <i>SLC34A1</i>	Gene <i>SLC34A3</i>
Gene <i>NHERF1</i>	Fanconi, Acidose Tubular Renal Distal

Nota: Def = deficiência; vit = vitamina; RN = recém-nascido; BP = baixo peso; GI = gastrintestinais; Ar = autossômico recessivo; AD = autossômico dominante; TIO = osteomalácia induzida por tumor

Fonte: Adaptado de Carpenter et al, 2017

O diagnóstico preciso pode permitir tratamento adequado e personalizado, com a escolha do medicamento correto e monitoramento adequados, além da implementação de abordagem multidisciplinar. A avaliação acurada também permite que o paciente e sua família recebam informações detalhadas sobre a doença e entendam melhor a jornada que enfrentarão. Os avanços na medicina e nas tecnologias de diagnóstico tornaram possível identificar e tratar muitas doenças raras de maneira mais eficaz do que no passado. A pesquisa contínua e o compartilhamento de informações entre os profissionais de saúde também têm contribuído para melhorias no diagnóstico e tratamento (HUANG et al, 2021).

A identificação precoce de uma doença genética, como o XLH, é fundamental para proporcionar ao paciente o melhor atendimento possível. No caso do XLH, o diagnóstico precoce pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de complicações e minimizar a progressão da doença (RESENDES, 2021). Além disso, permite que o paciente e sua família recebam aconselhamento genético adequado, com informações precisas sobre a hereditariedade da condição e as possíveis implicações para os membros da família. O aconselhamento genético ajuda os pacientes e suas famílias a tomarem decisões informadas sobre o planejamento familiar, e a lidarem com questões emocionais relacionadas ao diagnóstico de uma doença genética. Portanto, o diagnóstico precoce de XLH e o aconselhamento genético adequado são essenciais para garantir uma melhor qualidade de vida para os pacientes e suas famílias (JEONG, YOO, KIM, 2021).

2.6 TRATAMENTO

É preciso enfatizar que o tratamento da XLH é altamente individualizado e, portanto, deve ser personalizado de acordo com as necessidades e sintomas de cada paciente. A abordagem coordenada e integrada entre diversas especialidades é fundamental para oferecer o melhor atendimento possível aos pacientes com XLH, ajudando-os a gerenciar seus sintomas e a viver uma vida saudável e produtiva (HAMILTON et al, 2022).

2.6.1 TRATAMENTO CONVENCIONAL

Desde os anos 80, o tratamento tem consistido em múltiplas doses diárias de fosfato oral e uma ou mais doses diárias de vitamina D ativa (IMEL et al , 2019). O fosfato é um mineral essencial para o desenvolvimento ósseo adequado, e em pacientes com XLH, a absorção de fosfato nos rins é comprometida, levando a níveis baixos de fosfato no sangue e causando enfraquecimento ósseo (GONZÁLEZ-LAMUÑO et al, 2022).

O calcitriol é uma forma ativa da vitamina D que ajuda o corpo a absorver o cálcio dos alimentos e aumenta a quantidade de cálcio no sangue. Em pacientes com XLH, o tratamento com calcitriol ajuda a aumentar a absorção de cálcio nos intestinos, o que por sua vez ajuda a fortalecer os ossos. A terapia com fosfato e calcitriol é geralmente iniciada na infância e pode ser necessária ao longo da vida. A dose de fosfato e calcitriol é ajustada individualmente para cada paciente, com o objetivo de manter os níveis adequados de fosfato e cálcio no sangue (GONZÁLEZ-LAMUÑO et al, 2022).

Esse tratamento apresenta uma melhora variável nos sintomas clínicos da doença, mas também é associado a riscos de segurança, incluindo náusea, vômito, diarreia, nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. Além disso, o tratamento pode ser particularmente difícil para crianças, com a necessidade de dosagens frequentes, efeitos colaterais gastrointestinais e monitoramento cuidadoso para ajustar as doses, para garantir que a terapia esteja sendo bem tolerada e para ajustar a dosagem, se necessário evitando assim complicações (CARPENTER et al, 2015).

HAMILTON et al (2022) explicam que o XLH é uma doença complexa que afeta todo o organismo, e, portanto, exige uma abordagem de tratamento coordenada entre diversas especialidades médicas para oferecer cuidados abrangentes. A colaboração desses profissionais é crucial para garantir que todas as necessidades dos pacientes com XLH sejam atendidas de maneira eficaz. Esse tipo de cuidado coordenado pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dos

pacientes, gerenciar os sintomas da doença e reduzir a incidência de complicações médicas.

2.6.2 BUROSUMABE

Burosumabe, tratamento recente para o XLH, é um anticorpo monoclonal que inibe a atividade do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) circulante e seus benefícios no raquitismo já foram demonstrados (CARPENTER et al, 2015). Os resultados de eficácia e segurança em adultos com XLH submetidos ao tratamento com burosumabe (CARPENTER et al, 2018) mostraram melhora significativa na dor óssea e qualidade de vida após 24 semanas de tratamento em comparação com o placebo. Além disso, o burosumabe foi bem tolerado, com baixa incidência de eventos adversos graves. Uma revisão sistemática realizada por JAZBINŠEK, KOCE e KOTNIK (2022) avaliou a eficácia e a segurança do burosumabe no tratamento de XLH em pacientes pediátricos e adultos. Os resultados mostraram que o burosumabe foi eficaz na melhoria dos desfechos clínicos, incluindo a mineralização óssea, altura e “curvatura” dos membros inferiores em pacientes pediátricos. A vantagem do burosumabe é a conveniência do regime de dosagem, que consiste em uma injeção subcutânea a cada duas semanas. Isso é particularmente útil em comparação com o tratamento convencional com fosfato e calcitriol, que muitas vezes requer várias doses por dia (CARPENTER et al., 2015).

2.6.3 SUPORTE SOCIOEMOCIONAL

De acordo com o Ministério da Saúde, doenças raras são definidas como número de pessoas acometidas a cada 100 mil habitantes (65:100.000). Aproximadamente 80% são de origem genética podendo estar associada ou não à casos hereditários. Cerca de 13 a 15 milhões da população brasileira tem alguma doença rara. Em razão a essas informações, sabe-se que o cuidado precisa ser estendido não somente ao indivíduo diagnosticado, mas aos familiares e seus projetos de reprodução e existência (AURELIANO, 2018).

Por serem condições geralmente crônicas, degenerativas, debilitantes e que diminuem a expectativa de vida, pode-se dizer que estão associadas a questões de saúde mental, criando a necessidade do olhar mais cuidadoso para esse aspecto. Os indivíduos afetados, normalmente não encontram com facilidade psicólogos qualificados, visto que a visibilidade e o alcance do conhecimento sobre algumas doenças raras ainda são escasso e carente (SALVIANO et al, 2020).

Uma revisão sistemática publicada no *Journal of Rare Diseases* em 2019, analisou a literatura existente sobre o apoio socioemocional fornecido a pacientes com doenças raras. Os resultados desta revisão sugerem que o suporte socioemocional é fundamental para melhorar a qualidade de vida e a satisfação dos pacientes com doenças raras (YATES et al, 2019). Um estudo publicado no *Orphanet Journal of Rare Diseases* em 2020, avaliou a eficácia de um programa de suporte socioemocional para pacientes com distrofia muscular. Os resultados deste estudo mostraram que o programa de suporte foi eficaz na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, bem como na redução da ansiedade e da depressão (CRISAFULLI et al, 2020).

Outro estudo, publicado na *Nature Reviews Drug Discovery* em 2020, examinou o impacto da terapia cognitivo-comportamental em pacientes com doenças raras. Os resultados deste estudo indicaram que a terapia cognitivo-comportamental foi eficaz na melhoria dos sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com doenças raras. Além da terapia, a participação em grupos de apoio também pode ser uma fonte importante de suporte socioemocional para pacientes com doenças raras (TAMBUYZER et al, 2020). Programas de suporte, terapia e grupos de apoio podem ajudar a melhorar a qualidade de vida, reduzir a ansiedade e a depressão e fornecer uma rede de apoio emocional para pacientes com doenças raras. É importante que os pacientes e seus cuidadores discutam com seus médicos sobre as opções de suporte socioemocional disponíveis (HANNUM et al, 2018).

O XLH é uma doença que afeta tanto a saúde física quanto a emocional dos pacientes. Além disso, o XLH também afeta o funcionamento físico, as atividades diárias, a vida social e resulta em mudanças significativas no estilo de vida, como restrições alimentares e de exercício. O suporte emocional pode ser fornecido por profissionais de saúde, como psicólogos ou assistentes sociais, bem como por familiares e amigos que oferecem um ambiente de apoio e compreensão (NIXON, WILLIAMS, THEODORE-OKLOTA, 2020).

Um estudo longitudinal com 45 participantes com XLH acompanhados por seis meses, com idades entre 16 e 68 anos, recrutados em três centros especializados em endocrinologia no Reino Unido, coletou informações principalmente sobre o tratamento e qualidade de vida a cada três meses. Os resultados mostraram que os participantes relataram uma alta carga de sintomas e deficiência funcional, com dor crônica e fadiga sendo os principais sintomas relatados. A dor óssea afetou significativamente a qualidade de vida, bem como a função física e emocional. A maioria dos participantes relatou um impacto negativo significativo da doença em sua vida diária, incluindo atividades sociais e profissionais (COLE et al, 2023). Já o estudo de THEODORE-OKLOTA et al (2018) revelou a realidade dos indivíduos com condições crônicas, como o XLH. Dos 18 indivíduos americanos analisados, 12 relataram estar com depressão e terem seu lado emocional afetado pela doença.

Demonstrando a importância do suporte emocional para aqueles que sofrem com o XLH. É fundamental que esses pacientes recebam atenção e cuidados não só para a condição física, mas também para sua saúde mental, visto que a dor crônica e a limitação nas atividades cotidianas podem levar a uma queda na qualidade de vida e impactar negativamente o bem-estar psicológico (ANTUNES, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

O XLH é a forma mais frequente de raquitismo herdado, de modo que a identificação de um indivíduo com esta doença pode levar à identificação de

outros indivíduos afetados na família. O geneticista clínico é o profissional que tem por norma investigar as famílias nos casos de doenças genéticas hereditárias e a confecção do heredograma é essencial para identificação de indivíduos em risco e os que são propriamente afetados.

Com o propósito de fazer o levantamento dos casos de XLH e o acometimento familiar, elaboramos uma estratégia de identificar estes casos e famílias acometidas na cidade do Rio de Janeiro, entrando em contato com médicos especialistas que acompanham indivíduos acometidos nas instituições de atendimento terciário. É de extrema importância o mapeamento dos casos para futuramente traçar estratégias de tratamento e acompanhamento e também a identificação de casos familiares o mais precocemente possível para o adequado aconselhamento genético.

Além do anteriormente exposto, há carência de estudos de mapeamento no Rio de Janeiro e até onde pudemos investigar, no Brasil também.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer o comprometimento familiar e o perfil clínico-laboratorial e radiográfico de indivíduos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X dominante acompanhados em instituições de atendimento terciário da Cidade do Rio de Janeiro.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Identificar pacientes com diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X dominante nos Serviços de Endocrinologia, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário;

4.2.2 Identificar familiares afetados e em risco de apresentar a doença;

4.2.3 Descrever as características demográficas dos indivíduos afetados;

4.2.4 Determinar a frequência de achados clínicos, laboratoriais e radiográficos; Identificar as alterações moleculares presentes.

5 LOCAL DE ESTUDO

Este estudo foi idealizado pelo Serviço de Genética Médica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), criado em 1969. Este Serviço é uma das referências em Genética Médica do Estado do Rio de Janeiro e realiza o diagnóstico, aconselhamento genético e acompanhamento de pacientes que apresentam diversas síndromes genéticas e malformações congênitas (RIBEIRO et al, 2003).

Foi realizado nos Serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, que foram: IPPMG, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE).

6 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo faz parte da linha de pesquisa “Estudo Clínico e Epidemiológico das Doenças Genéticas na Infância e na Adolescência” cadastrada na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

6.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, descritivo, transversal com coleta de dados retrospectiva e prospectiva.

6.2 PERÍODO DE ESTUDO

Início em novembro de 2020, com conclusão em maio de 2023.

6.3 POPULAÇÃO / AMOSTRA

Amostra de conveniência composta de indivíduos e seus familiares afetados que estavam em acompanhamento nos serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, com diagnóstico da doença em questão.

6.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos e seus familiares afetados que estavam em acompanhamento nos serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, com diagnóstico da doença em questão que aceitaram participar do estudo através do Consentimento Informado [Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE A**) e Termo de Assentimento (TA) (**APÊNDICE B**)].

6.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não houve critérios de exclusão.

6.4 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Achados clínicos: baixa estatura desproporcionada, genu varo, genu valgo, distúrbios da marcha, dor óssea e articular, entesopatia, periodontite, abscessos dentários, hipoacusia, dentre outros. Avaliação através da história clínica e exame físico.

Familiares afetados ou em risco: indivíduos com quadro clínico compatível com a doença em questão ou oligossintomáticos. Avaliação através da realização do heredograma.

Achados laboratoriais: dosagens de cálcio total, fósforo sérico e urinário, creatinina sérica e urinária, taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRP), taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR), Fosfatase Alcalina, 1,25 (OH)₂ vitamina D e Paratormônio (PTH). Avaliação através de consulta aos prontuários.

Achados radiológicos: alargamento epifisário, rarefação óssea (raquitismo, osteomalácia), arqueamento dos ossos longos, deformidades da caixa torácica, fraturas, pseudofraturas e craniossinostose. Avaliação através de consulta aos prontuários e radiografias.

Características demográficas: sexo, idade atual, idade do início dos sintomas, idade do diagnóstico, local de moradia e ascendência. A ascendência será avaliada segundo critérios do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas) (CASTILLA, ORIOLI, ECLAMC, 2004).

Alterações moleculares do gene *PHEX*: variantes identificadas ao sequenciamento do gene. Avaliação através de consulta aos prontuários.

6.5 COLETA DE DADOS

Os participantes e seus familiares (suspeitos) foram entrevistados pelo pesquisador após aceite em participar do estudo, com a assinatura do TCLE/TA.

Os prontuários foram verificados em relação aos exames que já tinham sido realizados, inclusive o exame molecular.

Os dados foram coletados durante as consultas médicas (história, exame físico e consulta ao prontuário) e inseridos em um formulário específico que abrangia todas as variáveis do estudo **(APÊNDICE C)**.

Os exames genéticos foram realizados no momento do diagnóstico, através do Programa de Auxílio ao Diagnóstico (programa assistencial da empresa), no Laboratório Mendelics e encontravam-se disponíveis nos prontuários.

As radiografias simples foram verificadas pelo mesmo pesquisador, já realizadas pelos participantes nos seus hospitais de origem, necessárias no momento do diagnóstico.

6.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram inseridos em um banco de dados do tipo planilha Excel e analisados pelo programa SPSS. A análise descritiva foi realizada com a distribuição de frequências, medidas de tendência central (média, mediana) e de dispersão (desvio padrão, limite máximo e limite mínimo).

Para a construção dos heredogramas, foi utilizado o programa Draw.io, uma ferramenta de desenho vetorial.

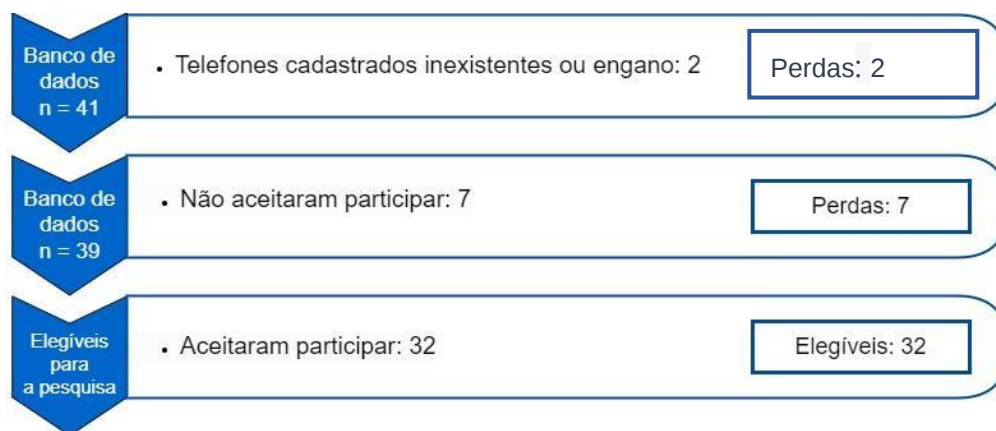
7 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo encontra-se em consonância com o estabelecido na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares e com o Código de Ética Médica de 1988 (Artigos 122 a 130). E foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IPPMG, nº 14944719.0.1001.5264 **(ANEXO 1)**.

8 RESULTADOS

Identificamos 41 pacientes elegíveis em instituições de saúde; dois tinham telefones cadastrados inexistentes e sete não aceitaram participar, totalizando perda de nove pacientes no estudo. Sendo assim, no presente estudo permaneceram elegíveis a participar 32 pacientes (Figura 9).

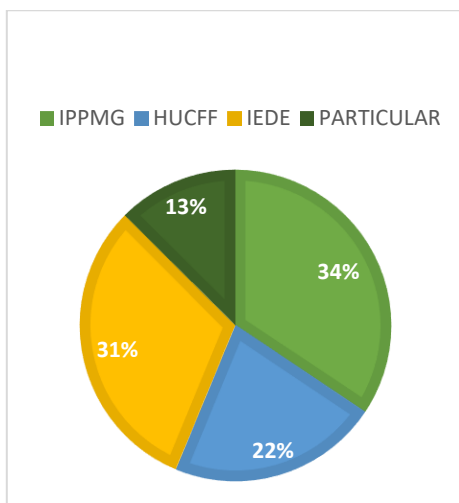
Figura 9 - Fluxograma da composição da amostra do estudo



8.1 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.1

A **Figura 10** mostra a distribuição dos participantes de acordo com a instituição de origem; 34% foram originários do IPPMG.

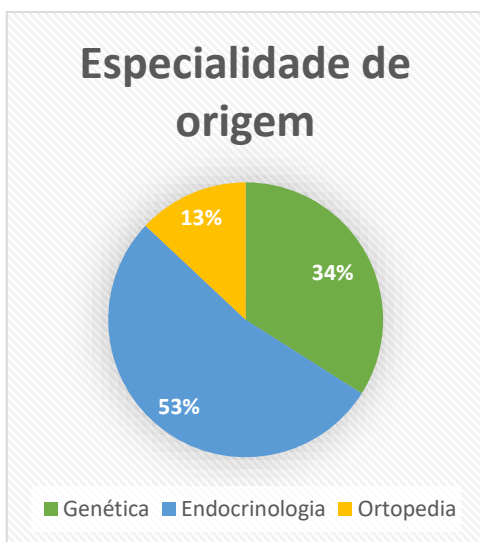
Figura 10 - Distribuição dos participantes de acordo com a instituição de origem.



Nota: IPPMG = 34%; HUCFF = 22%; IEDE = 31%; PARTICULAR = 13%

A **Figura 11** mostra a distribuição dos participantes de acordo com a especialidade de origem. A maior parte dos participantes está presente nos Serviços de Endocrinologia.

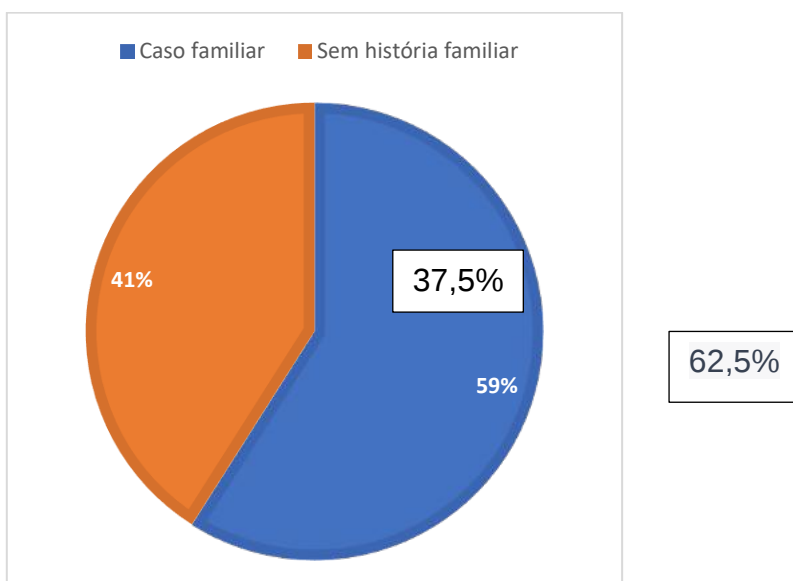
Figura 11 - Distribuição dos participantes de acordo com a especialidade de origem.



8.2 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.2

Foram identificados 12 indivíduos afetados como casos-índice sem história familiar e identificaram-se oito famílias afetadas chegando ao total de 20 indivíduos afetados com história familiar positiva (Figura 12).

Figura 12 - Distribuição de casos familiares e de casos sem história familiar



Seguem os heredogramas dos participantes com história familiar positiva.

Heredogramas com história familiar positiva

Figura 13 - Heredograma da família 01

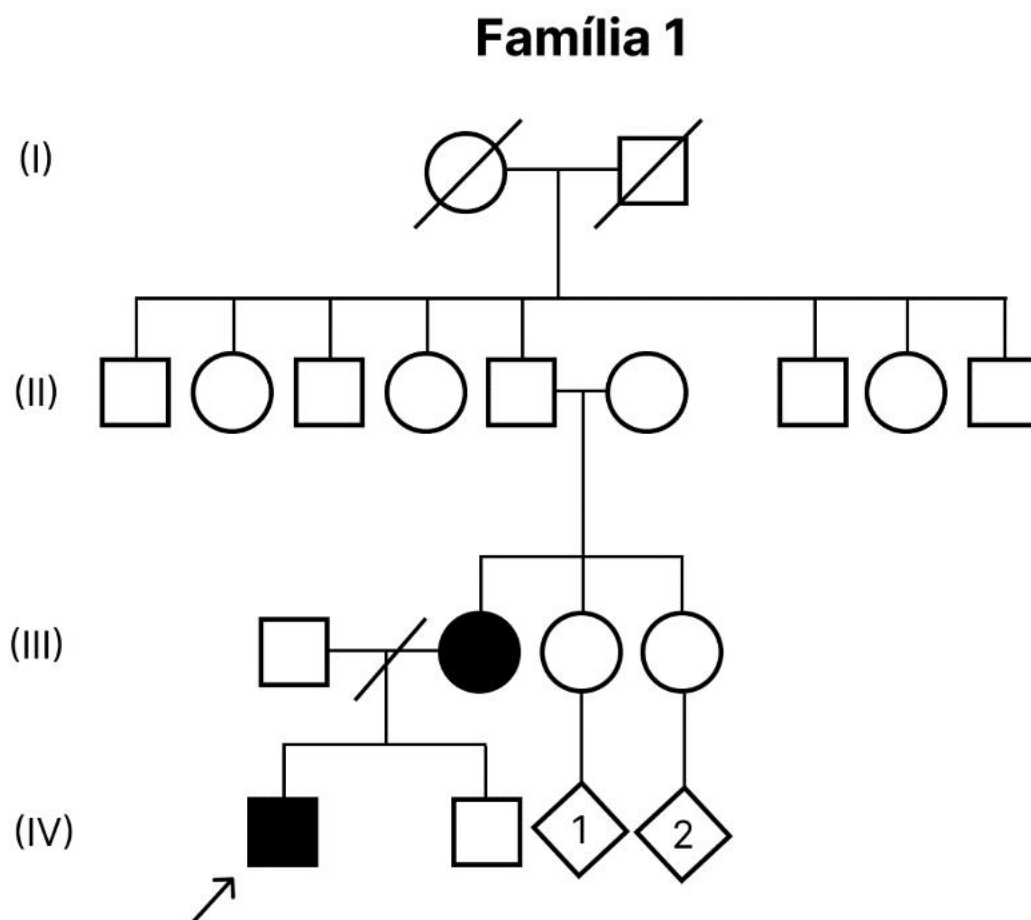


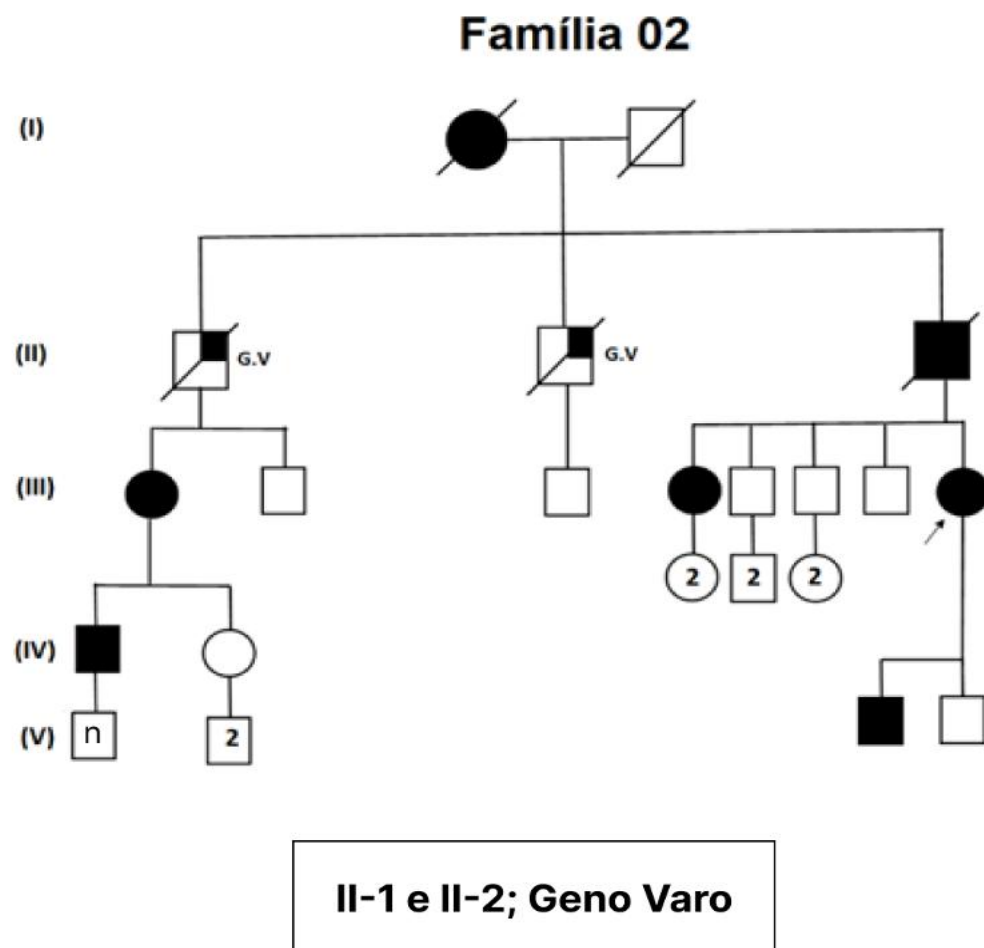
Figura 14 - Heredograma da família 02

Figura 15 - Heredograma da família 03

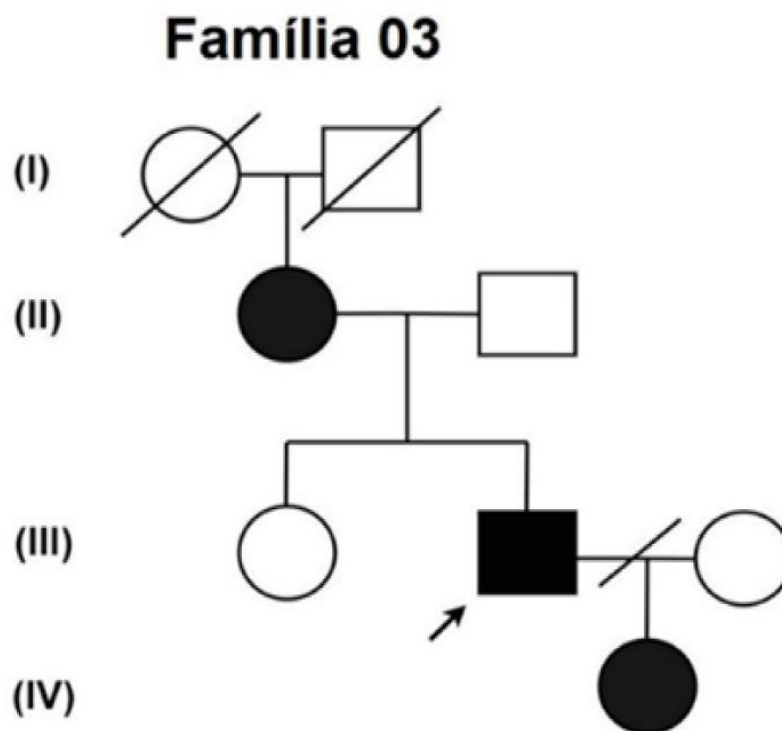
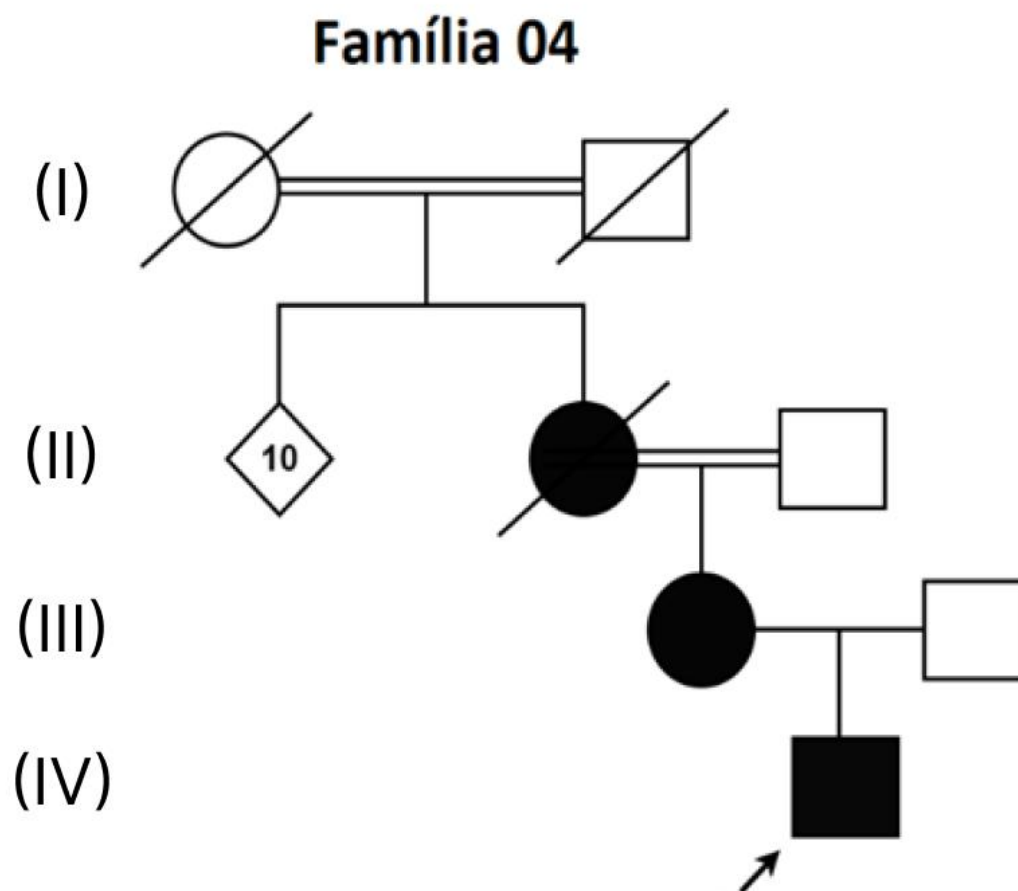


Figura 16 - Heredograma da família 04

Nota: não ficou esclarecido o tipo de parentesco entre os indivíduos II-2, II-3, I-1 e I-2

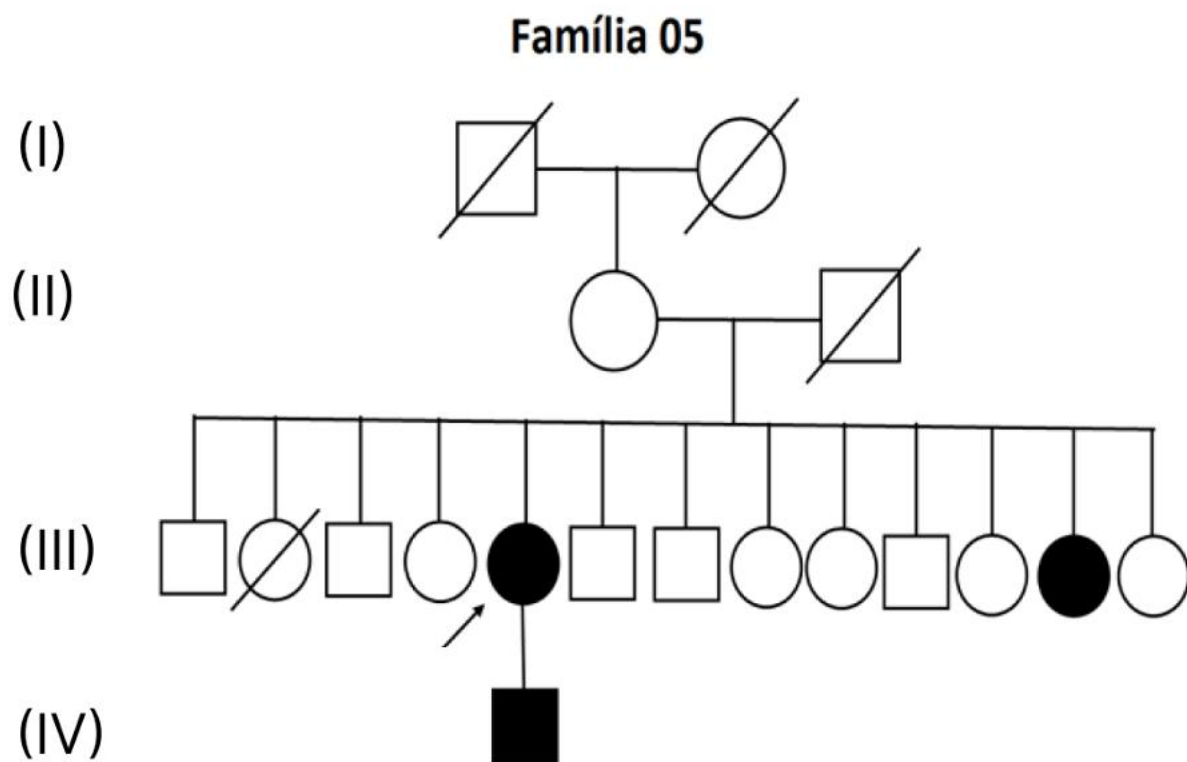
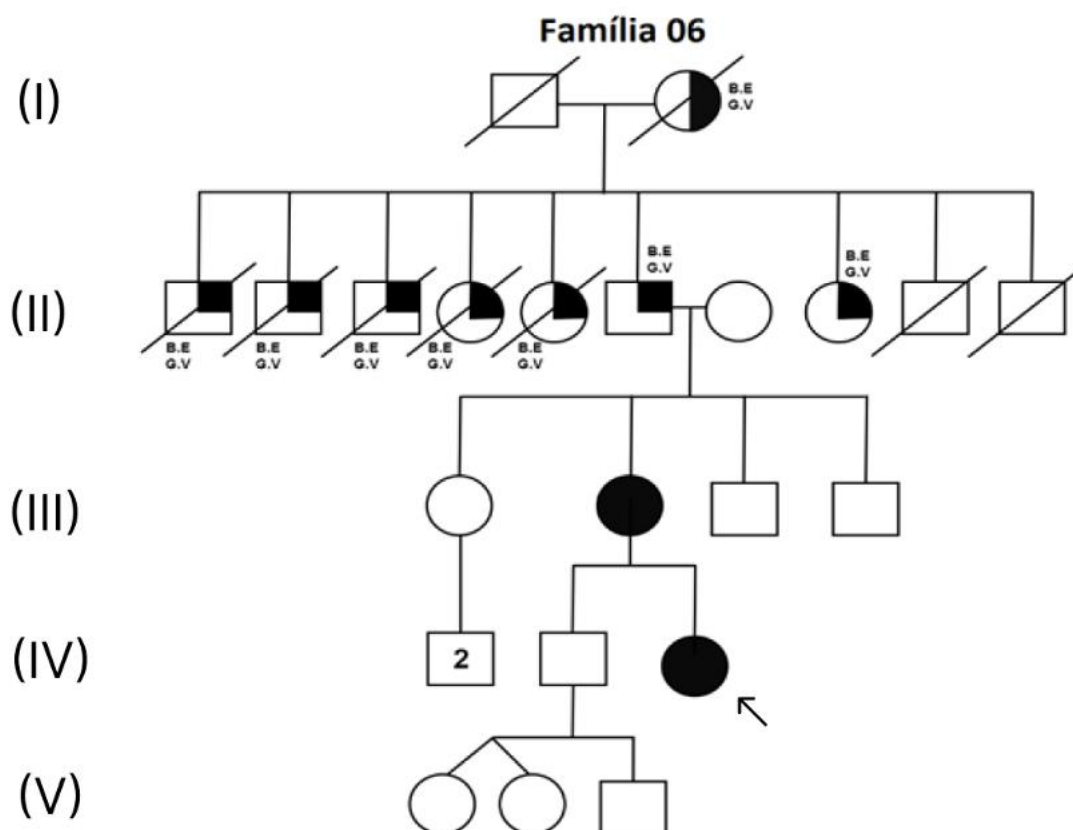
Figura 17 - Heredograma da família 05

Figura 18 - Heredograma da família 06



I-2; Geno varo e Baixa Estatura

II-1; II-2; II-3; II-4; II-5; II-6 e II-7 Geno Varo e Baixa estatura

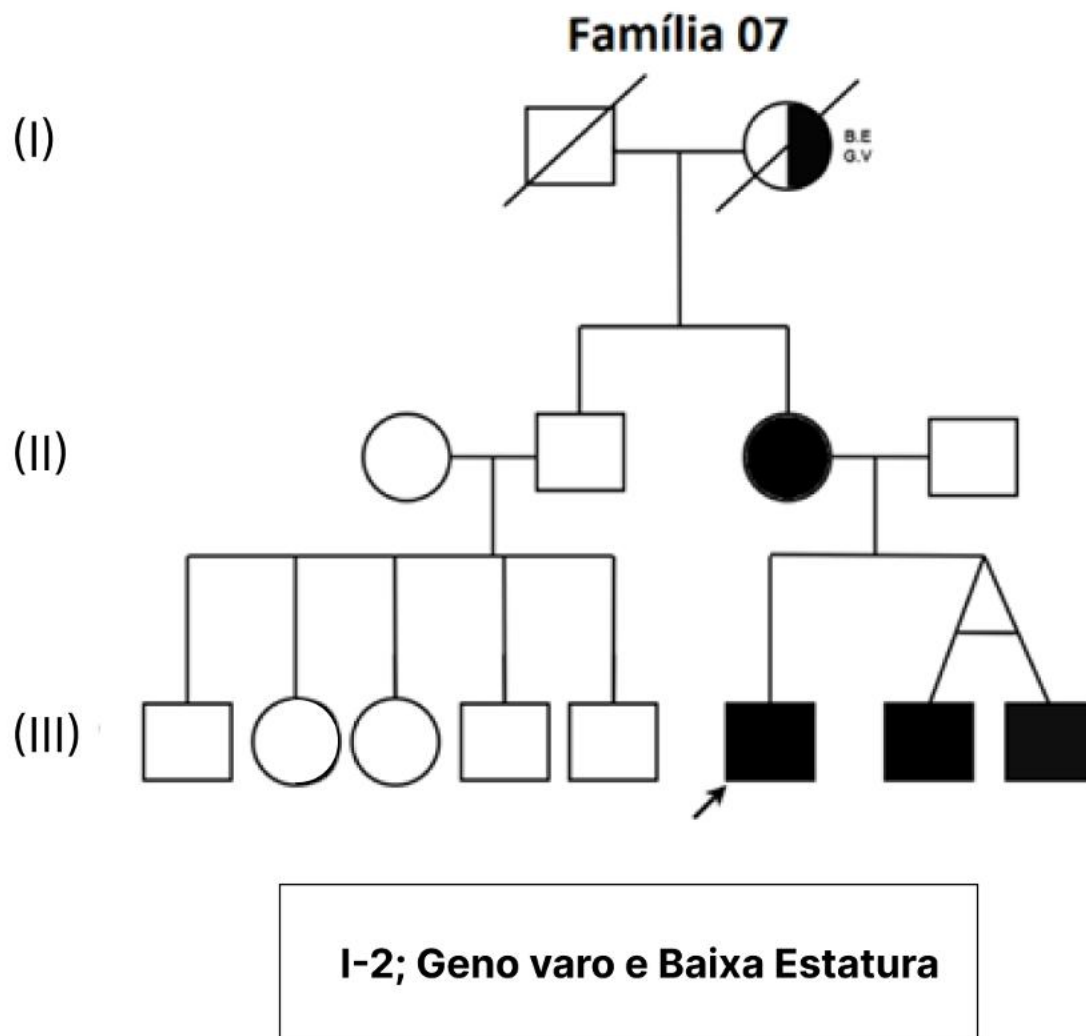
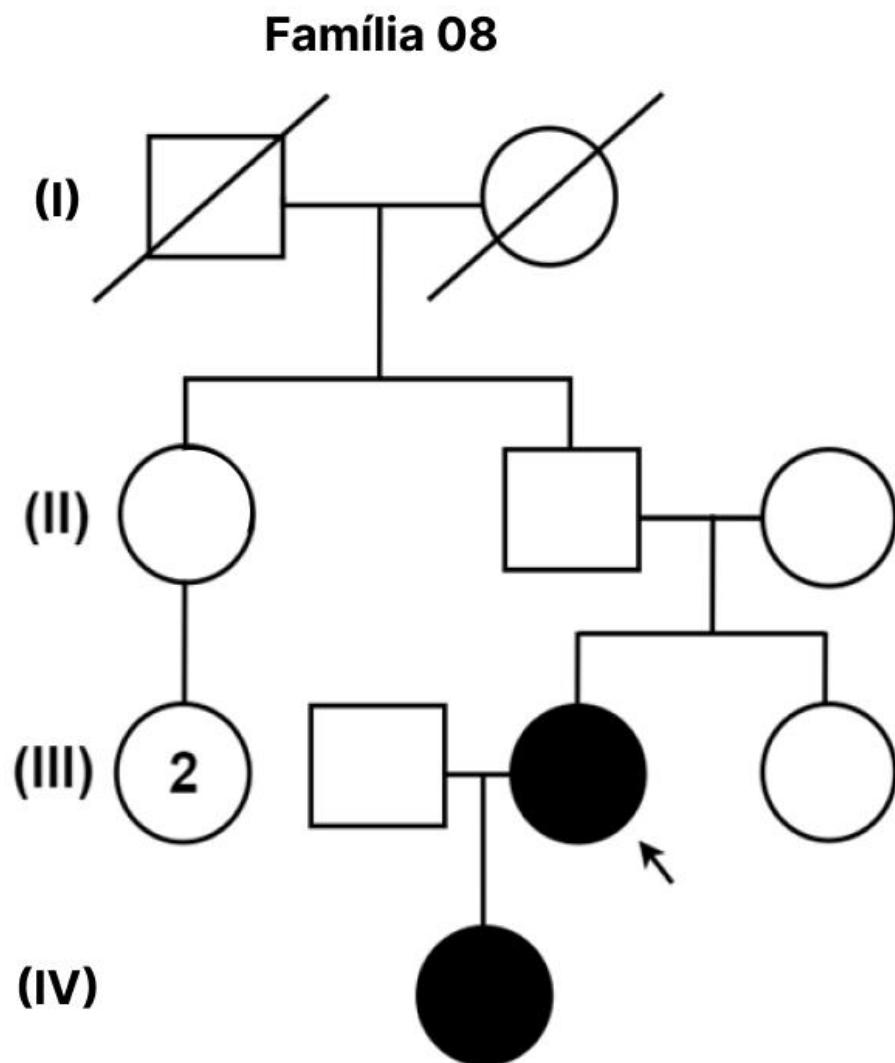
Figura 19 - Heredograma da família 07

Figura 20 - Heredograma da família 08



Os heredogramas sem história familiar positiva estão apresentados no **APÊNDICE D**.

8.3 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.3

A distribuição por sexo foi de 10M:22F (0,54:1). A mediana da idade foi de 25 anos (limite inferior 5 anos; limite superior 78 anos), da idade do início dos sintomas foi de 18 meses (limite inferior de 9 meses; limite superior de 132 meses = 11 anos), e da idade do diagnóstico, de 54 meses (4 anos e 5 meses), (limite inferior de 6 meses; limite superior 600 meses = 50 anos). A **Figura 21** mostra a distribuição da ascendência e foi caracterizada por meio de entrevistas detalhadas com os participantes, explorando suas origens familiares e histórico genealógico para identificar padrões e traços distintivos de ascendência. E a **Tabela 1** mostra os dados demográficos obtidos de todos os participantes.

Figura 21 - Distribuição da ascendência.

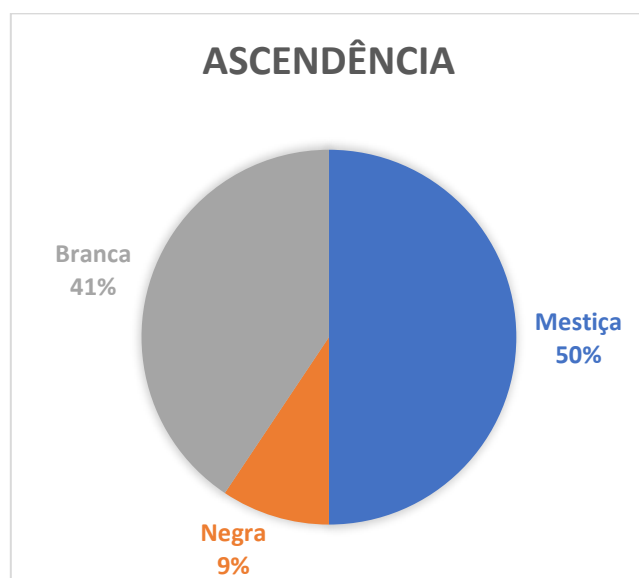


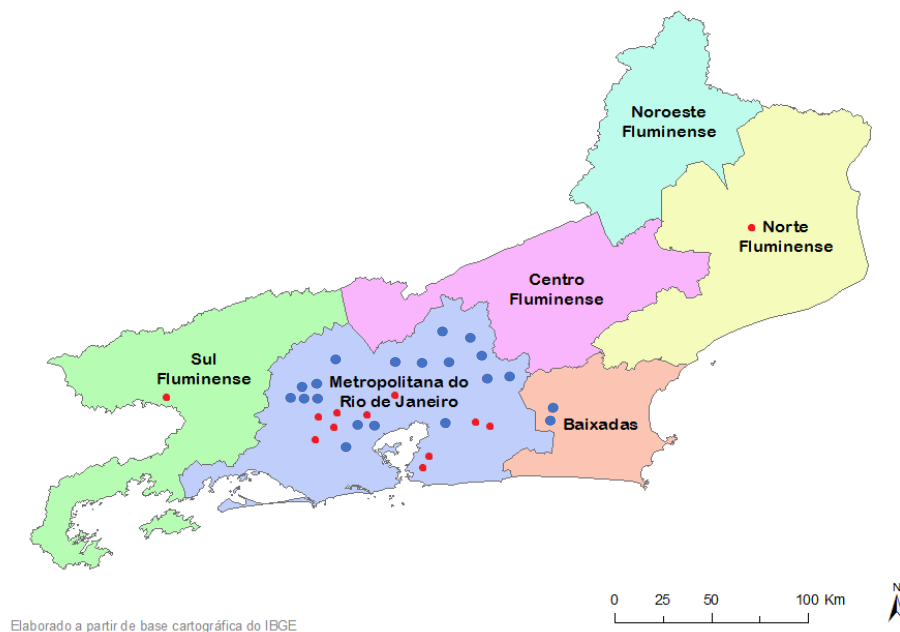
Tabela 1 - Dados demográficos da amostra estudada.

Participantes	Sexo	Idade atual	Idade do início dos sintomas	Idade do diagnóstico	Ascendência
1	M	8a	1a	4a	Mestiça
2	F	20a	1a	5a	Mestiça
3	M	11a	SI	SI	Mestiça
4	F	6a	1a	5a	Negra
5	F	10a	9m	4a	Mestiça
6	M	12a	1a	1a5m	Mestiça
7	F	42a	3a	4a	Mestiça
8	F	6a	1a6m	3a8m	Branca
9	F	21a	3a5m	6a	Negra
10	F	9a	SI	SI	Mestiça
11	F	71a	1a	50a	Branca
12	M	34a	10a	13a	Branca
13	F	61a	11a	40a	Branca
14	F	60a	6a	28a	Negra
15	M	50a	SI	SI	Mestiça
16	F	24a	9m	10m	Mestiça
17	F	78a	SI	SI	Mestiça
18	F	46a	1a8m	36a	Branca
19	M	17a	1a2m	9a	Branca
20	M	24a	1a8m	1a8m	Branca
21	F	37a	2a	2a5m	Branca
22	F	55a	2a	7a5m	Branca
23	F	27a	2a5m	14a	Mestiça
24	F	24a	9m	4a	Branca
25	F	17a	2a5m	9a	Branca
26	F	60a	9m	1a3m	Branca
27	F	48a	1a6m	4a	Mestiça
28	M	26a	1a	9a	Mestiça
29	M	5a	1a	1a	Mestiça
30	M	5a	1a	1a	Mestiça
31	F	51a	SI	SI	Mestiça
32	F	62a	2a	14a	Branca

Nota: F = sexo feminino; M = sexo masculino; a = anos; m = meses; SI = Sem informação.

A Figura 22 mostra a distribuição do local de moradia/procedência dos participantes. A Região Metropolitana se destaca como a região com maior número de participantes.

Figura 22 - Regiões do Estado do Rio de Janeiro com local de moradia/procedência dos indivíduos com XLH, em azul casos familiares e em vermelho casos não familiares.



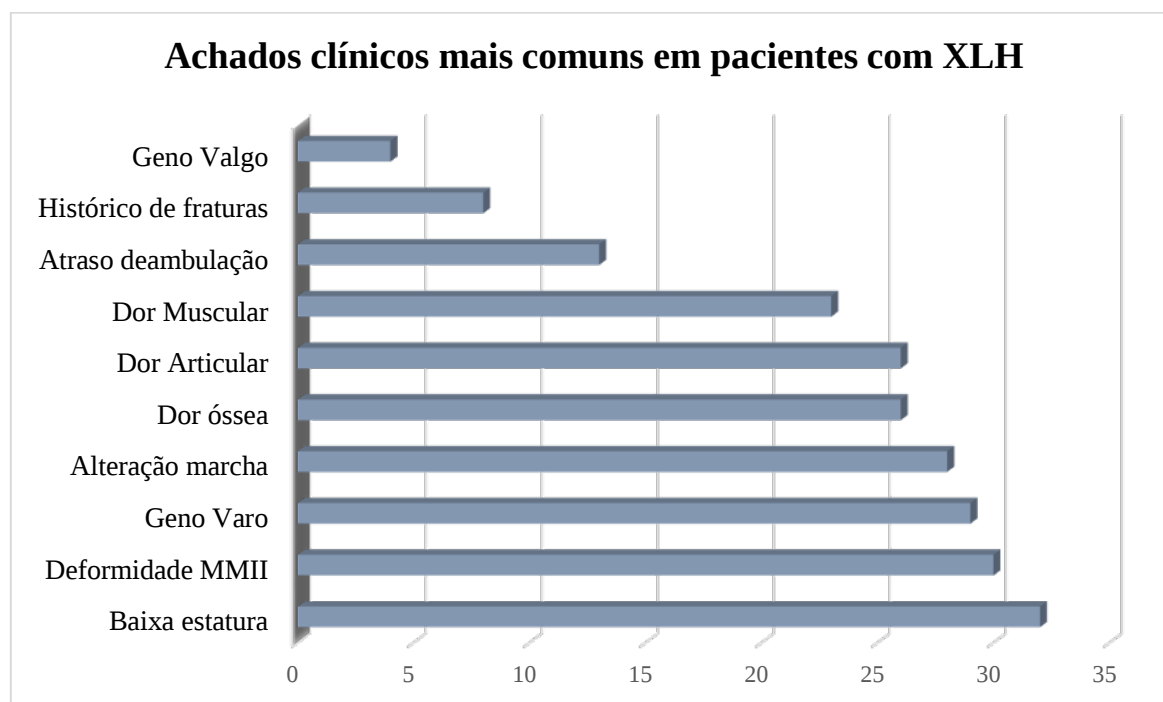
6,2%	Baixas
3,1%	Sul Fluminense
3,1%	Norte Fluminense
84,4%	Metropolitana do Rio de Janeiro
3,2%	Não identificado

Fonte: Adaptado do site baixarmapas.com.br, 2019.

8.4 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.4

A **Figura 23** mostra a distribuição dos achados clínicos. A baixa estatura foi presente em 100% dos participantes (32/32); em segundo lugar, encontram-se as deformidades nos membros inferiores (93,7%; 30/32) e dentre as deformidades, o geno varo foi a mais frequentemente encontrada (96,6%; 29/30). As alterações de marcha e dor óssea aconteceram em 87,5% (28/32).

Figura 23 - Frequência dos achados clínicos na amostra estudada.



Nota: MMII = membros inferiores

A **Tabela 2** mostra os dados resultantes dos exames laboratoriais realizados no momento do diagnóstico molecular. Vinte participantes (20/23; 86,9%) apresentaram TmP/GFR diminuído; 18 com fosfato diminuído (18/28; 64,2%); 16 com Fosfatase Alcalina aumentada (16/26; 61,5%) e seis com cálcio total diminuído 6/27; 22,2%).

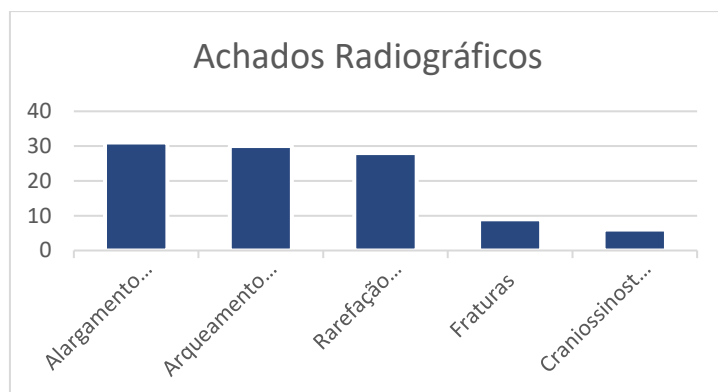
Tabela 2 - Valores dos exames laboratoriais.

19	8,6 ↓	2,9 N	1.170 N	0,44 ↓	1326 ↑	1.129 ↑	NR	29 N	2,4 ↓	87% N
20	9,8 N	2 ↓	323 ↓	0,60 ↓	38 ↑	556 ↑	NR	23 N	NR	NR
21	9,7 N	2,25 ↓	482 N	0,37 ↑	823 ↑	118 ↑	NR	43 N	2,2 ↓	98% N
22	9,5 N	2,3 ↓	529 N	0,43 ↓	915 ↑	89 N	NR	39,3 N	2,1 ↓	89% N
23	9,1 N	2,7 N	674 N	0,65 N	1.020 ↑	404 ↑	NR	30,5 N	2,7 ↓	84% N
24	10,4 ↑	2,3 ↓	NR	NR	936 ↑	380 ↑	NR	65 N	1,89 ↓	83% ↓
25	9,1 N	2,7 N	NR	NR	NR	812 ↑	NR	54 N	2,11 ↓	73% ↓
26	10,7 ↑	1,9 ↓	493 N	0,53 ↓	699 ↑	267 ↑	NR	244 ↑	1,5 ↓	80% ↓
27	9,8 N	2,7 N	202 ↓	NR	NR	66 N	NR	NR	NR	NR
28	10,36 ↑	2,24 ↓	885 N	NR	NR	1001 ↑	NR	49,7 ↑	NR	NR
29	9,9 N	2,6 ↓	NR	0,44 ↓	NR	326 ↑	NR	45,8 N	NR	NR
30	10,1 N	2,6 ↓	134 ↓	0,39 ↓	108 ↑	319 N	75,70 N	20,8 N	2,1 ↓	81% ↓
31	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
32	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Média	9.8	2.6	523.9	0.56	617.4	370.8	56.1	56.7		
Desvio Padrão	± 1.1	± 0.5	± 375.6	± 0.3	± 386.1	± 280.9	± 19.4	± 45.1		
Mediana	9.8	2.6	482	0.44	630.5	322.5	62.3	47.7		
Limite Inferior	8,9	1,8	43	0,20	38	66	24	20,0		
Limite Superior	12,6	4,8	1.261	1,80	1.326	1.129	75,7	104,1		

Nota: NR = Não Realizado; (↑) Elevado; (↓) Reduzido; (N) Normal. / Os valores de fósforo apresentaram-se relativamente baixo devido ao fato de que alguns pacientes já estavam em tratamento quando chegaram aos hospitais dos quais foram coletados os dados, suspeitando-se de XLH.

A **Figura 24** mostra os achados radiográficos na amostra estudada. O mais frequente foi o alargamento epifisário (31/32; 96,8%), seguido pelo arqueamento dos ossos longos (30/32; 93,7%) e rarefação óssea (28/32; 87,5%).

Figura 24 - Achados radiográficos na amostra estudada.



Nota: O arqueamento pode referir-se tanto ao geno varo quanto ao geno valgo e ambos podem ocorrer simultaneamente em um paciente.

As **Figuras 25, 26 e 27** ilustram algumas das alterações radiográficas encontradas.

Figura 25 - Radiografia simples das mãos e punhos do participante 3. Deformidade metafisária do rádio e ulna (superfície irregular e côncava; aspecto de taça)

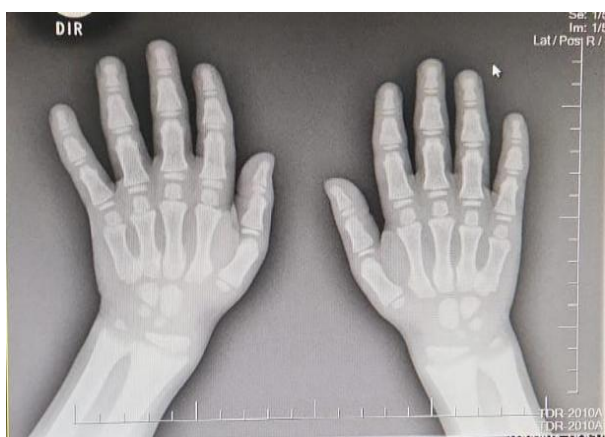


Figura 26 - Radiografia simples dos membros inferiores do participante 3. Genovaro tibial bilateral, joelho direito valgo, alargamento, irregularidade da superfície metafisária e baixa da densidade óssea da extremidade distal dos fêmures.



Figura 27 - Radiografia simples dos membros inferiores do participante 19. Remodelamento ósseo em consequência de fraturas anteriores, ossos porosos, fêmur direito em varo, tíbia e fíbula direita em valgo. Haste intramedular na fíbula esquerda.



No **Apêndice E**, é possível encontrar uma tabela abrangente que detalha os achados clínicos identificados durante o estudo. Essa tabela oferece uma visão completa e organizada dos resultados clínicos obtidos. Adicionalmente, no **Apêndice F**, está disponível uma tabela dedicada aos achados radiológicos. Essa tabela oferece uma compilação abrangente dos resultados obtidos por meio de exames radiológicos, proporcionando uma visão detalhada das características observadas. Esses apêndices fornecem um recurso adicional para a compreensão abrangente dos dados clínicos e radiológicos coletados durante o estudo.

8.5 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 4.2.5

A **Tabela 3** mostra as alterações moleculares encontradas na amostra estudada. Dentre as variantes encontradas, 17/32 (53%) foram variantes ainda não descritas no momento da realização do exame molecular.

Tabela 3 - Alterações moleculares encontradas na amostra estudada.

Participantes	Posição no Cromossomo (chr:X)	Variação	Impacto da Codificação	Situação do Alelo afetado	Classificação	Variante não descrita anteriormente
1	chrX:22.245.716	G > GAGTT	p.Tyr688Terfs	Hemizigose	Patogênica	Não
2	chrX:22.237.166	G > T	p.Gly572Cys	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Não
3	chrX:22.095.388 - 22.095.832	CNV	Deleção do éxon 5	Hemizigose	Patogênica	S/R
4	chrX:22.047.167	G > T	p.Gly102Val	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Sim
5	chrX:22.112.216-22.112.219	AGGT>A	Alteração do sítio doador de splicing	Heterozigose	Patogênica	Sim
6	chrX:22.151.739	A > T	p.Lys468	Hemizigose	Patogênica	Sim
7	chrX:22.151.740	A > T	p.Lys469	Heterozigose	Patogênica	Sim
8	chrX:22.114.464	C > T	p.Gln394	Heterozigose	Patogênica	Não
9*	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R
10	chrX:22.219.041	T > C	p.Leu569Pro	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Não
11	chrX:22.033.008	G > A	p.?	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Sim
12	chrX:22.033.009	G > A	p.?	Hemizigose	Provavelmente patogênica	Sim

13	chrX:22.033.010	G > A	p.?	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Sim
14	chrX:22.227.550	A > T	p.Glu670Val	Heterozigose	Variante de significado incerto	Sim
15	ChrX:22.219.103	G > A	p.Gly590Ser	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Sim
16	ChrX:22.219.104	G > A	p.Gly590Ser	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Sim
17	ChrX:22.219.105	G > A	p.Gly590Ser	Heterozigose	Provavelmente patogênica	Sim
18	chrX:22.151.509 - 22.196.579	CNV	Duplicação dos éxons de 12 a 14	Heterozigose	Patogênica	S/R
19	chrX:22.151.509 - 22.196.580	CNV	Duplicação dos éxons de 12 a 15	Hemizigose	Provavelmente patogênica	S/R
20	chrX:22.051.142 - 22.051.144	AGC > A	p.Ser7Lys fs*43	Hemizigose	Patogênica	Sim
21	chrX:22.051.142 - 22.051.145	AGC > A	p.Ser7Lys fs*44	Heterozigose	Patogênica	Sim
22	chrX:22.051.142 - 22.051.146	AGC > A	p.Ser7Lys fs*45	Heterozigose	Patogênica	Sim
23	chrX:22.132.619	G > A	p.Cys406Tyr	Heterozigose	Patogênica	Não
24	chrX:22.196.490 - 22.196.492	CAG > C	p.Glu529Val fs*52	Heterozigose	Patogênica	Não
25	chrX:22.065.330	G > A	Intrônica, 1pb do éxon	Heterozigose	Patogênica	Sim
26	chrX:22.065.331	G > A	Intrônica, 1pb do éxon	Heterozigose	Patogênica	Sim
27	chrX:22.111.563	A > C	c.1173+3A>C	Heterozigose	Variante de significado incerto	Sim
28	chrX:22.263.512	T > G	p.Ser711Arg	Hemizigose	Patogênica	S/R
29	chrX:22.263.513	T > G	p.Ser711Arg	Hemizigose	Patogênica	S/R
30	chrX:22.263.514	T > G	p.Ser711Arg	Hemizigose	Patogênica	S/R
31	chrX:22.263.515	T > G	p.Ser711Arg	Hemizigose	Patogênica	S/R
32	chrX:22.226.509	G > A	c.1965+1G>A E	Heterozigose	Patogênica	Não

Nota: S/N = Sem registro; * = O resultado do exame molecular do participante 9 está indisponível nos registros; no entanto, o médico do paciente mencionou a presença de uma variante patogênica. Infelizmente, o exame em questão não pôde ser localizado. A

classificação das variantes seguiu as normas do *American College of Medical Genetics and Genomics*. (RICHARDS et al, 2015)

9 DISCUSSÃO

A prevalência e a incidência do XLH no Brasil são relativamente desconhecidas devido à escassez de estudos epidemiológicos nacionais (MOREIRA et al, 2020). No presente estudo identificamos 32 indivíduos com diagnóstico confirmado de XLH no Estado do Rio de Janeiro e os resultados demonstraram uma alta concentração de indivíduos na região metropolitana do RJ, com 84,4% da amostra residindo nessa área que é a mesma onde os serviços de referência estão localizados (SERRA, RODRIGUES, 2010). A distribuição dos participantes entre especialidades médicas neste estudo ressalta a interconexão entre Genética, Endocrinologia e Ortopedia no contexto do tratamento da XLH. A predominância de pacientes buscando serviços de Endocrinologia (53%) pode estar relacionada ao achado mais comum do XLH, a baixa estatura. Pode também demonstrar a centralidade do gerenciamento de distúrbios hormonais e endócrinos no manejo da XLH (MAIA et al, 2018). Enquanto a participação significativa da Genética (34%) destaca o papel crucial da identificação e aconselhamento genético para a compreensão completa das causas subjacentes da doença (JEONG, YOO, KIM, 2021). A presença de pacientes em Ortopedia, embora menor em proporção (13%), sublinha a necessidade contínua de intervenções ortopédicas para lidar com as complicações musculoesqueléticas associadas ao XLH. Esses dados apontam para a importância de uma abordagem multidisciplinar e colaborativa na gestão dos indivíduos com XLH, onde especialistas de diversas áreas desempenham papéis complementares para oferecer cuidados abrangentes e personalizados aos pacientes afetados por essa condição genética rara (WHYTE et al, 2018; HAMILTON et al, 2022).

Embora os resultados do estudo sejam limitados a uma amostra pequena e restrita ao Estado do Rio de Janeiro, eles fornecem uma evidência preliminar da predominância da doença nesse estado brasileiro. Esses achados podem ter implicações importantes para o diagnóstico, tratamento e manejo clínico dos indivíduos com XLH na região, bem como para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e conscientização da doença, ou seja, para um melhor planejamento de políticas públicas de saúde. Inclusive, com a aprovação do Burosumabe pela ANVISA (ANVISA, 2020) e elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (ANVISA, 2022), haverá necessidade governamental de planejar o custo com tratamento medicamentoso e o acompanhamento dos indivíduos diagnosticados (ABRAMOVICIUS, 2018).

O presente estudo identificou atraso importante entre o início dos sintomas (em média 18 meses) e o diagnóstico (em média de 4 anos e 5 meses) e destaca uma realidade preocupante enfrentada por pacientes com doenças raras, como o XLH, e pode ser ampliado para o contexto das doenças raras em geral (VIEIRA et al, 2008). Esse atraso no diagnóstico não é apenas uma questão de tempo perdido, mas também representa uma carga emocional e física para os pacientes e suas famílias. A falta de conhecimento sobre doenças raras entre profissionais de saúde pode desempenhar um papel significativo nesse problema, frequentemente levando a diagnósticos errôneos ou atrasados. Para abordar esse problema, seria crucial um esforço conjunto de profissionais de saúde, pesquisadores, pacientes e defensores das doenças raras. Isso inclui a criação de protocolos de diagnóstico específicos para condições raras, a promoção da conscientização sobre doenças raras na comunidade médica e o apoio à pesquisa que busca identificar marcadores diagnósticos e tratamentos mais eficazes (LEIVA-GEA et al, 2022; FERRARI et al. 2004).

No presente estudo, foi observado que **62,5%** dos casos de XLH foram casos com história familiar positiva. Embora a maioria dos casos de XLH seja familiar, é importante lembrar que a doença também pode ocorrer devido a mutações espontâneas (*de novo*) e afetar indivíduos sem histórico familiar da

doença (BUENO, 2022). As mutações espontâneas ocorrem durante a formação do gameta ou durante o desenvolvimento fetal precoce e podem afetar qualquer indivíduo, independentemente de haver histórico familiar de XLH (LAWALL et al, 2012).

Esses achados ressaltam a importância do aconselhamento genético para os pacientes e suas famílias, especialmente aqueles com histórico familiar da doença. A detecção precoce de mutações genéticas pode permitir o planejamento de intervenções terapêuticas adequadas e contribuir para um melhor prognóstico (HAFFNER et al, 2019). Além disso, o estudo da prevalência de casos familiares e não familiares de uma doença rara como o XLH desempenha um papel crucial na investigação das causas subjacentes da doença e pode ser útil para a realização de estudos epidemiológicos. Essas investigações podem levar à identificação de fatores genéticos, ambientais e hereditários que contribuem para o desenvolvimento da doença, contribuindo para uma compreensão mais profunda de sua etiologia e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e tratamento mais eficazes (HUERTAS-QUINTERO et al, 2018).

A construção e análise do heredograma podem ajudar a compreender melhor como uma determinada condição é transmitida de geração em geração, identificando possíveis afetados e indivíduos em risco. Com essa informação, os médicos podem fornecer aconselhamento genético para a família, ajudando-os a entender a doença, seus riscos e opções de tratamento, bem como a prevenir a transmissão para as próximas gerações (RUSH et al, 2022), já que o aconselhamento genético envolve discutir riscos, opções de teste e possíveis tratamentos com as pessoas afetadas e seus familiares (GAINOTTI et al, 2018; RUSH et al, 2022). Na família 7 (**Figura 19**), o indivíduo III-6 (participante número 28) foi diagnosticado mais tardiamente, diferente de seus dois irmãos mais novos. O diagnóstico precoce pode proporcionar mais tranquilidade e segurança para os indivíduos afetados e suas famílias. Saber que estão lidando com uma condição genética e ter um plano de supervisão à saúde adequada pode ajudá-los a

enfrentar a situação com mais serenidade (GAINOTTI et al, 2018; RUSH et al, 2022).

Os achados clínicos encontrados no presente estudo encontram-se de acordo com a literatura (CAPELLI et al, 2015; FOSTER et al, 2014; MOREIRA et al, 2020). A baixa estatura é uma das características mais marcantes em indivíduos com XLH (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022), encontrada na totalidade da amostra. As deformidades nos membros inferiores também foram bastante frequentes, comuns em pacientes com XLH (MOREIRA et al, 2020).

A dor muscular e articular foram encontradas respectivamente em 23 e 26 participantes no presente estudo. A dor crônica é um problema no XLH e pode estar relacionada ao esforço físico excessivo decorrente das deformidades, ao quadro de fraqueza muscular e alterações na marcha. Também à mineralização óssea inadequada, que leva a uma maior fragilidade óssea. Sem dúvida a dor crônica afeta a qualidade de vida dos indivíduos (COLE et al, 2023; (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022; COLARES NETO, 2015).

A rarefação óssea foi observada em 28 pacientes, indicando a baixa mineralização óssea associada à doença. As fraturas ocorrem principalmente nos ossos longos, como fêmur, tíbia e úmero, e podem ser devido a uma série de fatores, incluindo a fragilidade óssea (REID et al, 1991). A análise dos dados revelou uma surpreendente baixa incidência de fraturas entre os participantes do estudo, com oito casos registrados ao longo do período de observação, apesar das radiografias identificarem fraturas em nove indivíduos. Este resultado desafia as expectativas, uma vez que as fraturas são eventos comuns em pacientes com o perfil clínico da nossa amostra e é importante considerar que o diagnóstico tardio poderia ter contribuído para o surgimento de fraturas uma vez que o tratamento preventivo não foi iniciado a tempo de evitar esses eventos ou a eventual escassez de fraturas, ou até mesmo a ausência delas, pode ter contribuído para o diagnóstico tardio. (GAINOTTI et al, 2018). Uma possível explicação para esse fenômeno pode ser atribuída ao cuidado e atenção

proporcionados pelos familiares, especialmente nos casos de recorrência familiar da condição em questão. A influência das mutações genéticas no desenvolvimento de fraturas pode ser menos significativa do que inicialmente presumido, sugerindo que outros fatores podem estar presentes. Uma hipótese interessante é que o tratamento prévio conservador adotado por alguns participantes pode ter desempenhado um papel protetor (LAWALL et al, 2012; HAFFNER et al, 2019).

Indivíduos com XLH geralmente apresentam alteração nos exames laboratoriais relacionadas ao metabolismo ósseo, principalmente do fosfato sérico (CHACUR, GONZALEZ, PERIS, 2022). No presente estudo encontramos mediana de 2,6mg/dL, abaixo do valor de referência, observou-se um número menor de indivíduos com níveis de fosfato abaixo do valor de referência do que o esperado para a condição de XLH. Essa discrepância pode ser atribuída ao fato de que foram considerados três grupos distintos: o primeiro já estava em fase de tratamento, com diagnóstico previamente estabelecido por meio de análises bioquímicas e radiográficas; o segundo grupo encontrava-se no momento do diagnóstico, ainda não submetido a tratamento; e o terceiro estava no estágio do diagnóstico molecular. Uma questão relevante e que se apresentou como desafio foi a obtenção dos exames iniciais de todos os participantes. Estes registros nem sempre estavam devidamente documentados nos prontuários médicos e, em alguns casos, não estavam disponíveis nas mãos dos próprios pacientes. Essa dificuldade em acessar os resultados iniciais pode representar uma limitação ao buscar um retrato mais preciso do momento do diagnóstico. Esse pré-tratamento pode ter atenuado a gravidade da hipofosfatemia em uma parcela da amostra, explicando a observação de um contingente reduzido de casos com valores de fosfato abaixo do limiar de referência.

A mediana de fosfato urinário, registrando 482 mg/24h, sugere uma excreção elevada de fosfato, o que é uma característica do XLH. Isso indica que os rins dos pacientes com XLH estão eliminando uma quantidade significativamente maior de fosfato na urina, contribuindo assim para a

hipofosfatemia crônica que é uma característica marcante dessa condição médica. (KANG et al. 2012; ALVES, ARRUTI, 2009). Um dos principais marcadores da doença é a diminuição do TmP/GFR. (RESENDES, 2021). Em oito casos não foi possível analisar as taxas de TmP/GFR; dos 24 participantes restantes que tiveram suas taxas analisadas, 19 mostraram taxa diminuída. Isso significa que a maioria dos pacientes que tiveram suas taxas de TmP/GFR analisadas (79%) apresentaram valores abaixo do normal.

Outro marcador comum em pacientes com XLH é a diminuição do TRP. O TRP é uma proteína transportadora que se liga ao fosfato no sangue e ajuda a manter os níveis de fosfato estáveis. A diminuição do TRP em pacientes com XLH pode contribuir para a baixa absorção de fosfato pelos rins (CHONG, et al 2011). No presente estudo conseguimos obter este dado de 21 participantes. Destes 21 que realizaram o exame, 11 deles estavam com a taxa aumentada, vale destacar que, para alguns participantes, foi possível acessar informações diretamente no momento do diagnóstico, antes do início de qualquer intervenção terapêutica, para compensar a perda de fosfato, o organismo pode aumentar a produção de TRP como uma tentativa de reabsorver mais fosfato filtrado pelos rins. Portanto, em alguns casos, um aumento da taxa de TRP pode ser uma resposta adaptativa para tentar manter os níveis de fosfato no corpo, o que pode ter contribuído para níveis menos alterados de fosfato e desta forma, valores de fosfato dentro do valor de referência. Porém, em pacientes XLH, é esperado que o nível de esteja baixo em resposta a deficiência de fosfato, os rins não conseguem reabsorver o fosfato eficientemente, o que resulta em uma diminuição do TRP, pois a função do TRP é reabsorver o fosfato filtrado pelos rins. Portanto, um nível baixo de TRP é uma característica típica de pacientes com XLH (CHONG, et al 2011).

O alargamento metafisário e o arqueamento dos ossos longos foram as características radiográficas mais observadas na amostra estudada, o que está de acordo com a literatura (LIM et al, 2021; SILVERMAN, 1993).

É fundamental compreender as bases genéticas das doenças, e a análise das mutações desempenha um papel crucial no aprimoramento do entendimento futuro da correlação genótipo-fenótipo. Na amostra examinada, observou-se que o número de variantes patogênicas, até então não documentadas na literatura, revelou-se significativo (56,25%). Embora o conhecimento nesse campo esteja em constante expansão, até o momento, não foram estabelecidas evidências claras de correlação fenótipo-genótipo (JEONG, YOO, KIM, 2021).

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das principais limitações deste estudo reside no tamanho da amostra, que foi influenciado pela dificuldade de entrar em contato e visitar pelo menos dois hospitais, o que deve ter influenciado os resultados obtidos. Além do tamanho amostral, observamos que alguns dados dos participantes foram coletados em momentos diferentes da doença, o que gerou uma amostra heterogênea.

Outra limitação relevante do estudo foi a coleta retrospectiva de dados nos prontuários médicos, pois nem sempre estavam completos e organizados gerando uma certa inconsistência na disponibilidade e qualidade das informações. Durante a pandemia, as restrições de mobilidade e a necessidade de conduzir entrevistas remotas por questões de segurança apresentaram desafios na obtenção de dados diretamente dos pacientes.

Essas limitações podem ter afetado a profundidade das informações coletadas, a capacidade de estabelecer conexões pessoais com os participantes e a obtenção de detalhes clínicos mais abrangentes.

11 CONCLUSÕES

A região metropolitana é onde se concentra o maior número de casos de XLH e se encontram os principais hospitais terciários.

O acometimento familiar foi de 62,5%, o que reflete a necessidade da investigação da família, não só por o XLH ser uma doença de origem genética, mas também por apresentar amplo espectro de manifestações clínicas.

A ampla faixa etária dos participantes (5 a 78 anos) reflete não só a cronicidade da doença, mas também que as manifestações podem estar presentes desde a infância e se mantêm ao longo da vida do indivíduo.

O atraso no diagnóstico do XLH foi notório.

Os achados clínicos e radiográficos estiveram de acordo com o relatado na literatura.

O sequenciamento do gene *PHEX* revelou 53% de mutações ainda não descritas, o que reflete o potencial de novas mutações no gene *PHEX* e consequentemente, a variabilidade genética.

12 SUGESTÕES

Realização de estudos que objetivem a identificação de indivíduos com XLH em nível nacional.

Elaboração de estratégia de educação a profissionais de saúde para reconhecimento mais precoce de possíveis casos de XLH.

Desenvolvimento de campanhas de conscientização pública sobre XLH para aumentar o conhecimento e identificação precoce da doença pela população em geral.

Criação de uma rede de apoio para pacientes com XLH e suas famílias, oferecendo suporte emocional, informações sobre a doença e recursos práticos.

13 REFERÊNCIAS

ABRAMOVICIUS, AC. Análise do impacto orçamentário de tratamentos medicamentosos solicitados por demandas judiciais e administrativas em um hospital universitário. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2018.

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.S008

ALBRIGHT, F.; BUTLER, A. M.; BLOOMBERG, E. Rickets resistant to vitamin D therapy. Am J Dis Child, v. 54, n. 3, p. 529–547, 1937.

ALVES, C.; ARRUTI, R.. Hiperfosfatemia transitória benigna da infância. Acta Ortopédica Brasileira, v. 17, n. 1, p. 55–57, 2009.

ANDIA, DC; CERRI, PS; SPOLIDORIO, LC. Bone issue: morphological and histophysiological aspects. Revista de Odontologia da UNESP, v. 35(2), p. 191-98, 2006.

ANTUNES, Juliane de Macedo. A significação da dor crônica e a interface entre qualidade de vida, ansiedade, depressão e pensamento catastrófico: o desafio do programa integrador. 2021.

ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. 2020. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20201103_relatorio_de_recomendacao_burosumabe_hlx_cp56.pdf Acesso em: 02, maio de 2023.

AONO Y, NAKAMURA T, SUGIMOTO T. Analysis of malocclusion in patients with X-linked hypophosphatemia. Orthod Craniofac Res.;12(4):281-287. 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA (ABO). (2020). Especialização em doenças raras ainda é escassa no Brasil. Disponível em: <https://www.abo.org.br/noticias/especializacao-em-doencas-raras-ainda-e-escassa-no-brasil/>. Acesso em 15 de junho de 2022.

AURELIANO, W. de A.. (2018). Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. Ciência & Saúde Coletiva, 23(2), 369–380. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.21832017>

AZPIAZU, Daniel et al. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrologia*, v. 38, n. 3, p. 250-257, 2018.

BARROS, J. M. O osso como órgão endócrino. *repositorio-aberto.up.pt*, 24 abr. 2012.

BECK-NIELSEN, S. S., MUGHAL, Z., HAFFNER, D., et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*, 14(1):58. 2019 DOI:10.1186/s13023-019-1014-8.

BRIDGES, Carla M; AGARWAL, R.; RANEY, EM. Orthopaedic Diagnoses in the Black Pediatric Population. *J Am Acad Orthop Surg*, v. 31, n. 6, p. 274-282, 2023. DOI: 10.5435/JAAOS-D-22-00535.

BRUNONI, D. Aconselhamento genético. *Ciência & Saúde Coletiva*, São Paulo, v.7, n.1, p. 101-107. 2002

BUENO, Andressa Cristina Giuliani Martins. Estudo da deficiência intelectual com herança ligada ao cromossomo X: investigação de variantes causais em filhos de mulheres com desvios extremos da inativação do X. 2022. Dissertação (Mestrado em Aconselhamento Genético e Genômica Humana) - Instituto de Biociências, University of São Paulo, São Paulo, 2022.

CAPELLI S et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone*. 79:143±9; 2015.

CARPENTER TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia [published correction appears in *J Bone Miner Res*. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-1388. 2015.

CARPENTER, T. O.; Shaw, N. J.; Portale, A. A.; Ward, L. M.; Abrams, S. A.; Pettifor, J. M. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*, v. 3, 2017, p. 17101, Publicado em 21 dez. 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.101.

CARPENTER, Thomas O. et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 21, p. 1987-1998, 2018.

CASTILLA EE, ORIOLI IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genetics*. 7(2-3):76-94; 2004.

CHACUR C, GONZALEZ E, PERIS P. X-linked hypophosphatemic osteomalacia (XLH): Study of 5 adult patients [published online ahead of print, 2022 Dec 12].

CHONG, William H. et al. Tumor-induced osteomalacia. Endocrine-related cancer, v. 18, n. 3, p. R53, 2011.

CRUZ, Ricardo Machado. Genética do prognatismo mandibular. 143 f. 2006.Repositório Institucional da UnB, 2006.

CLAUSMEYER, S. et al. Mutational analysis of the PHEX gene: novel point mutations and detection of large deletions by MLPA in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Calcified Tissue International, v. 85, p. 211-220, 2009.

COLARES NETO, Guido de Paula. Raquitismo e osteomalácia hipofosfatêmicos de origem genética mediados por FGF23: caracterização molecular, óssea e renal. 2015. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2015.

COLE S, SANCHEZ-SANTOS MT, KOLOVOS S, JAVAID MK, PINEDO-VILLANUEVA R. Patient-reported outcomes measures of X-linked hypophosphataemia participants: findings from a prospective cohort study in the UK. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):26. 2023

CRISAFULLI S, SULTANA J, FONTANA A, SALVO F, MESSINA S, TRIFIRÒ G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis.;15(1):141. 2020

DA SILVA, Izabel Rodrigues et al. Caracterização Bioquímica das Doenças Mitocondriais: uma revisão integrativa em teses e dissertações no período de (2000 a 2020). Research, Society and Development, v. 10, n. 11, p. e151101119320-e151101119320, 2021.

DA COSTA, Caroline Christine Pincela et al. Gene DMD e a distrofia muscular de Duchenne. Genética na Escola, v. 15, n. 2, p. 218-225, 2020.

DE OLIVEIRA, Henrique Esposito et al. SÍNDROME DE RETT: RELATO DE CASO. Saberes Interdisciplinares, v. 14, n. Especial, p. 30-30, 2022.

DITTERICH, R. G.; GABARDO, M. C. L.; MOYSÉS, S. J.. As ferramentas de trabalho com famílias utilizadas pelas equipes de saúde da família de Curitiba, PR. *Saúde e Sociedade*, v. 18, n. 3, p. 515–524, jul. 2009.

EDEIKEN J, DALINKA M, KARASICK D. Metabolic and dystrophic disease. In: Edeiken J, Dalinka M, Karasick D (eds), *Edeiken's Roentgen Diagnosis of Disease of Bone*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1129–40; 1990.

FERRARI, Maria Lourdes de Abreu et al. Aspectos clínicos da doença de Crohn em um centro de referência para doenças intestinais. *GED gastroenterol. endosc. dig*, p. 151-164, 2004.

FOSTER BL et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 93(7 Suppl):7S-19S; 2014.

FRAGOSO, Aline Ximenes et al. Estudo comparativo das técnicas de MLPA e cariótipo em recém-nascidos com suspeita de anomalias congênitas. *Saúde da Mulher e do Recém-Nascido políticas, programas e assistência multidisciplinar- Volume 2*, p. 102-115, 2021.

GAINOTTI S, Mascalzoni D et al. “Meeting Patients’ Right to the Correct Diagnosis: Ongoing International Initiatives on Undiagnosed Rare Diseases and Ethical and Social Issues.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15(10):2072; 2018.

GARCÍA-NIETO, Víctor Manuel et al. Reflections on TRP and TP/GFR in the definition of renal phosphate loss: conceptual review. *Pediatric Nephrology*, p. 1-4, 2023.

GODINHO, Ricardo; KEOGH, Ivan; EAVEY, Roland. Perda auditiva genética. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 69, p. 100-104, 2003.

GONZÁLEZ-LAMUÑO, Domingo et al. Recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X: un consenso basado en el método ADAPTE. *Medicina Clínica*, v. 159, n. 3, p. 152. e1-152. e12, 2022.

GROTE, Caleb W. et al. Predicting Rates of Angular Correction After Hemiepiphysiodesis in Patients With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, v. 43, n. 6, p. 379-385, 2023.

HAFFNER D, Emma F, EASTWOOD DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*.15(7):435-455; 2019.

HAMILTON, Amber A. et al. Whole body, whole life, whole family: patients' perspectives on X-linked hypophosphatemia. *Journal of the Endocrine Society*, v. 6, n. 8, p. bvac086, 2022.

HANNUM, Juliana de Souza Santos et al . Impacto do diagnóstico nas famílias de pessoas com Síndrome de Down: revisão da literatura. *Pensando fam.*, Porto Alegre , v. 22, n. 2, p. 121-136, dez. 2018

HARDY, D C et al. "X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features." *Radiology* vol. 171,2 (1989): 403-14.

HEREDOGRAMAS. brainly.com.br, 2023. Disponível em: <<https://brainly.com.br/tarefa/17483649>>. Acesso em: 09 de setembro de 2023.

HOAC, B., ØSTERGAARD, M., WITTIG, N. K., et al. Ablação Genética de Osteopontina em Camundongos Hyp de Osteomalácia Resgata Parcialmente a Mineralização Deficiente Sem Corrigir a Hipofosfatemia. *J Bone Miner Res.*;35(10):2032-2048. 2020 DOI:10.1002/jbmr.4101.

HUANG B, Tian S, Zhan N, et al. Accurate diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer using deep learning on digital pathological images: A retrospective multicentre study. *EBioMedicine*. 73:103631; 2021.

HUERTAS-QUINTERO, Jancy Andrea et al. Hypophosphatemic Rickets in Colombia: A Prevalence-Estimation Model in Rare Diseases. 2018. *The Lancet Regional Health-Americas*, v. 7, p. 100131, 2022

ICHIKAWA, Shoji et al. Mutational survey of the PHEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Bone*, v. 43, n. 4, p. 663-666, 2008.

IKEGAWA K, HASEGAWA Y. Presentation and Diagnosis of Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Endocrines*. 4(1):128-137; 2023.

IMEL, Erik A. et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 393, n. 10189, p. 2416-2427, 2019.

JAZBINŠEK S, KOCE M, KOTNIK P. Novel Treatment Options in Childhood Bone Diseases. *Horm Res Paediatr*.1-1; 2022. doi: 10.1159/000523868.

JEONG IH, YOO JH, KIM N. A pathogenic PHEX variant (c.1483-1G>C) in a Korean patient with X-linked hypophosphatemic rickets. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*.26(2):130-133; 2021.

JUNIOR, Wilson Araújo Silva. 2021. Padrões de Herança não clássicos Doenças Mitocondriais Recuperado de <
<https://edisciplinas.usp.br/course/view.php?id=90764§ion=12>>

KANG, QING-LIN et al. “Three novel PHEX gene mutations in four Chinese families with X-linked dominant hypophosphatemic rickets.” *Biochemical and biophysical research communications* vol. 423,4: 793-8; 2012.

KATO, Hajime et al. Effect of Conventional Treatment on Dental Complications and Ectopic Ossifications Among 30 Adults With XLH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 108, Issue 6, Pages 1405–1414; 2023. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac732>.

KERTSCHER, Isadora et al. Relevância do diagnóstico genético na identificação de variantes genéticas raras em duas famílias brasileiras com síndrome de alport: relato de caso. *BioSCIENCE*, v. 80, n. 2, p. 37-37, 2022.

LANE NE, KREMER LB. Radiographic indices for osteo- arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 21: 379–94; 1995.

LAWALL, F. A. A. et al.. Heranças familiares: entre os genes e os afetos. *Saúde e Sociedade*, v. 21, n. 2, p. 458–464, abr. 2012.

LEIVA-GEA, Antonio et al. “Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment.” *Anales de pediatria* vol. 97,6. 423.e1-423.e11; 2022.

LIM, Ruth et al. “Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH).” *Bone* vol. 148; 2021.

MARCUCCI, Gemma; BRANDI, Maria Luisa. Rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLH) nel paziente adulto. *L'Endocrinologo*, v. 23, n. 5, p. 454-459, 2022.

MAIA ML et al. (2018). Raquitismo hipofosfatêmico: relato de caso. Revista Paulista de Pediatria. 36;2;00009; 2018.

Mapa do Rio de Janeiro dividido em mesorregiões. baixarmapas.com.br, 2021. Disponível em: <https://www.baixarmapas.com.br/mapa-do-rio-de-janeiro-dividido-em-mesorregioes/>. Acesso em: 10, julho de 2023.

MARCUS, Robert. Calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina y otros compuestos. Ed. 11, 2011.

MENEZES FILHO, H. DE .; CASTRO, L. C. G. DE .; DAMIANI, D.. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 4, p. 802–813, ago. 2006.

MEYERHOFF, Nadine et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatric nephrology (Berlin, Germany), vol. 33, n. 3, pp. 447-456; 2018. DOI: 10.1007/s00467-017-3820-3.

ANVISA. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Raquitismo e Osteomalacia. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-2_pcdt-raquitismo-e-osteomalacia_.pdf. Acesso em: [11 de setembro de 2023].

MICHAŁUS I, RUSIŃSKA A. Rare, genetically conditioned forms of rickets: Differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. Clin Genet.94(1):103-114; 2018.

MOREIRA, C. A. et al.. Prevalence and clinical characteristics of X-linked hypophosphatemia in Paraná, southern Brazil. Archives of Endocrinology and Metabolism, v. 64, n. 6, p. 796–802, nov. 2020.

NIELD LS, MAHAJAN P, JOSHI A, KAMAT D. Rickets: Not a Disease of the Past - American Family Physician. 2006 American Academy of Family Physicians.74:619-26(4):629–30; 2006.

NIXON, A., A. WILLIAMS, AND C. THEODORE-OKLOTA. "PRO80 Psychometric Validation of the Brief Fatigue Inventory (BFI) in adult X-linked hypophosphatemia (XLH)." Value in Health 23; 2020.

NUNES AB, LAZARETTI-CASTRO M. Raquitismo hipofosfatêmico: da clínica à genética molecular. Arq Bras Endocrinol Metab. 44(2):125-132; 2000.

ORAL HEALTH GROUP. (2020). The dentist's role in diagnosing hypophosphatemic rickets. Recuperado em 15 de junho de 2022, de <https://www.oralhealthgroup.com/features/the-dentists-role-in-diagnosing-hypophosphatemic-rickets/>

PADIDELA, R., NILSSON, O., MAKITIE, O. et al. The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. Orphanet J Rare Dis 15, 172 (2020).

PAZETO, T. de C. B.; HARA, A. C. P.; BARROZO, A. F.; DE OLIVEIRA, J.; KHOURY, L. P.; DUARTE, D. B.; SCHWARTZMAN, J. S. Síndrome de Rett: Artigo de revisão. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, [S. l.], v. 13, n. 2, 2018.

RAFAELSEN S et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective populationbased study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. Eur J Endocrinol. 174:125-36; 2016.

REID, I R et al. "X-linked hypophosphatemia: skeletal mass in adults assessed by histomorphometry, computed tomography, and absorptiometry." The American journal of medicine vol. 90,1. 63-9; 1991.

RESENDES, R. J. G. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X: revisão da literatura [Tese de doutorado, Universidade do Porto]. (2021). Repositório Aberto. <http://hdl.handle.net/10216/134129>

RIBEIRO MG et al. Atividade Assistencial do Serviço de Genética Clínica. Pôster apresentado na Semana Comemorativa dos 50 anos do IPPMG. 2003. Rio de Janeiro, RJ.

RIBEIRO, Maria Hilda Araujo. Evaluation of family history by heredogram in breast cancer. 2009. 97 f. Dissertação (Mestrado em saúde da mulher e saúde materno-infantil) - Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2009.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med, v. 17, n. 5, p. 405-424, 2015. doi:10.1038/gim.2015.30.

RUPPE MD. X-Linked Hypophosphatemia. 2012 Feb 9 [Updated 2017 Apr 13]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>

RUSH, E.T., et al. “eP086: Hypophosphatemia gene panel sponsored program: A high yield of molecular diagnoses from clinically confirmed XLH and suspected genetic hypophosphatemia” Genetics in Medicine, Volume 24, Issue 3, Supplement, 2022.a

RUSH, E. T. et al. Molecular diagnoses of X-linked and other genetic hypophosphatemias: Results from a sponsored genetic testing program. J Bone Miner Res, v. 37, p. 202-214, 2022.b

SAITO T, SHIMIZU Y, OGUMA T, et al. Dental characteristics in patients with X-linked hypophosphatemia. Clin Oral Investig. 21(6):1905-1910; 2017.

SAITO, Tasuku et al. Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. European journal of endocrinology, v. 161, n. 4, p. 647-651, 2009.

SALVIANO, Isabel Cristina de Barros et al . Desenvolvimento de instrumento em doenças raras: acesso à saúde e ao suporte social. Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande , v. 12, n. 3, p. 03-18, set. 2020 .

SANT’ANA, I., Torrini, R., Alves Coelho, M. C., Cantoni, J., Madeira, M. & Ribeiro, M. X-linked hypophosphatemic rickets: Description of seven new variants in patients followed up in reference hospitals in Rio de Janeiro. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 10, e1941; 2022.

SANTOS, José Oliveira dos. Estudo da deficiência mental de herança ligada ao cromossomo X. 2013. Tese (Doutorado em Biologia (Genética)) - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

SCHAEFER, G. Bradley; THOMPSON, James. Genética Médica: uma abordagem integrada. AMGH Editora, 2015.

SEPEL, M. Construção do heredograma da própria família: Uma proposta interdisciplinar e contextualizada para o ensino médio Rosemar de Fátima Vestena, Élgion Lucio da Silva Loreto e Lenira. v. 14, p. 1–16, 2015.

SERRA, Carlos Gonçalves; RODRIGUES, Paulo Henrique de Almeida. Avaliação da referência e contrarreferência no Programa Saúde da Família na

Região Metropolitana do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 3579-3586, 2010.

SILVERMAN FN. Metabolic abnormalities of the skeleton. In: Silverman FN, Kuhn JP (eds), *Caffey's Pediatric X-ray Diagnosis: an Integrated Imaging Approach*. Mosby, St. Louis, 1746–54; 1993.

SOUZA, Juliana Ferreira de et al. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 55, p. 394-399, 2009.

SUN, YIXI et al. "A Novel Silent Mutation in the L1CAM Gene Causing Fetal Hydrocephalus Detected by Whole-Exome Sequencing." *Frontiers in genetics* vol. 10 817. 11 Sep. 2019.

TAMBUYZER, E., Vandendriessche, B., Austin, C.P. et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov* 19, 93–111 (2020)

THACHER, T D et al. "Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets." *Journal of tropical pediatrics* vol. 46,3,132-9; 2000.

THEODORE-OKLOTA, Christina, et al. "Qualitative research to explore the patient experience of X-linked hypophosphatemia and evaluate the suitability of the BPI-SF and WOMAC® as clinical trial end points." *Value in Health* 21.8, 973-983; 2018.

VASCONCELLOS, Ângela G. de et al. FORMAS INCOMUNS DE RAQUITISMO NA INFÂNCIA: RELATO DE CASO. *Gazeta Médica da Bahia*, n. 1, 2010.

VAKHARIA JD et al. Craniosynostosis as the Presenting Feature of X-linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatrics*. 141(s5):e20172522; 2018.

VESTIPROVAS. 2011. Heredograma mostrando um padrão de herança autossômica recessiva. Recuperado de <http://www.vestiprovas.com.br/questao.php?questao=ufrj-2011-1-8-biologia-geral-33205>

VIEIRA, Taiane et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 146, n. 13, p. 1741-1747, 2008.

WHYTE MP. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(11):4075-4080; 1996.

YATES K, Lång U, Cederlöf M, et al. Association of Psychotic Experiences With Subsequent Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicide Deaths: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Population Studies. *JAMA Psychiatry.* 76(2):180-189; 2019.

ZHAO M, WANG Q, WANG Q, Jia P, Zhao Z. Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: features and perspectives. *BMC Bioinformatics.* 2013. doi:10.1186/1471-2105-14-S11-S1.

ZHENG B, et al. "Functional Characterization of PHEX Gene Variants in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets Shows No Evidence of Genotype-Phenotype Correlation." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 35,9, 1718-1725; 2020. doi:10.1002/jbmr.4035

14 APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Serviço de Genética Médica



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 – Título do protocolo do estudo: Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante

2 – Convite: Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante”. Antes de decidir se você participará, é importante que você entenda porque o estudo está sendo feito e o que ele envolverá. Reserve um tempo para ler cuidadosamente as informações a seguir e discuta-as com sua família, amigos e seu Médico, se desejar. Faça perguntas se algo não estiver claro ou se quiser mais informações. Não tenha pressa de decidir se deseja ou não em participar deste estudo.

Obrigado por ler este material.

3 – O que é o estudo? Este estudo é para conhecer quantas pessoas com o problema do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-Dominante estão sendo acompanhadas por profissionais médicos na Cidade do Rio de Janeiro. Esta doença é uma doença rara e pouco conhecida.

4 – Qual é o objetivo do estudo? O objetivo deste estudo, além de conhecer quantas pessoas tem este problema, é também conhecer como está a sua saúde dos ossos e saber se existem outras pessoas na família que tenham o mesmo problema.

5 – Por que fui escolhido(a)? Você foi escolhido(a) porque já tem o diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-Dominante.

6 – Eu tenho que participar? Você é quem decide se gostaria de participar ou não deste estudo. Se decidir participar, você receberá esta folha de informações para guardar e deverá assinar um termo de consentimento. Mesmo se você decidir participar, você ainda tem a liberdade de sair do estudo a qualquer momento e sem dar justificativas. Isso não afetará o padrão de cuidados que você receberá.

7 – O que acontecerá comigo se eu participar? Você será consultado(a) por um médico geneticista que verá o prontuário, o(a) examinará e conversará sobre a história da sua família. Caso não tenha sido feito algum exame complementar importante para avaliar se você está bem, podem ser pedidos: exame de sangue, exame de urina, radiografia ou estudo para ver se o osso está forte (densitometria óssea).

8 – O que é exigido nesse estudo além da prática de rotina? Nada, a não ser que esteja faltando algum exame complementar como foi colocado na pergunta anterior.

9 – O que eu tenho que fazer? Comparecer a uma consulta com o médico geneticista.

10 – Quais são as alternativas de diagnóstico ou tratamento? Este estudo não vai tratar de diagnóstico, pois você já tem o diagnóstico de raquitismo. Em relação ao tratamento, caso não tenha sido começado o tratamento, o médico responsável por você, começará o tratamento. Caso alguma pessoa da família seja diagnosticada com este mesmo problema, será encaminhada para um médico responsável para começar o tratamento.

11 – Quais são os efeitos colaterais ao participar do estudo? Para você não há efeitos colaterais, já que o problema do raquitismo já é conhecido. Para as pessoas da família que

Rubrica do Paciente: _____

Rubrica da Pessoa que está aplicando o consentimento: _____

venham a ser diagnosticadas com o mesmo problema, o efeito será positivo, pois serão acompanhadas por médicos que entendem e tratam esta doença.

1 – Quais são os possíveis benefícios de participar? Para você neste momento não há benefício, mas para a família pode haver sim, como o acompanhamento e tratamento por médicos que conhecem este problema, além do aconselhamento genético, onde passamos a conhecer o risco de ter um(a) filho(a) com o mesmo problema em outras gestações. E no futuro, você poderá se beneficiar do conhecimento que conseguirmos com este estudo.

2 – E se novas informações ficarem disponíveis? As informações, novas ou não, serão divulgadas em encontros científicos (congressos, simpósios) e também publicadas em artigos científicos. Isto é muito importante para aumentar o conhecimento sobre a doença. As novas informações sobre você serão informadas a você também.

3 – O que acontece quando o estudo termina? Nós que estamos pesquisando, saberemos quantos pacientes com este problema existem aqui na Cidade do Rio de Janeiro e as características da doença. O resultado de todos os exames que você tenha feito, serão informados e constarão no prontuário do hospital onde você é acompanhado(a).

4 – E se algo der errado? Caso aconteça alguma coisa de errado, tudo será informado e conversado com você. O que poderia dar errado: dia de consulta cancelada, dificuldade de marcar um exame, demora para conseguirmos um resultado de exame, etc. Tomaremos o maior cuidado para que nada de errado aconteça.

5 – Minha participação neste estudo será mantida em sigilo? Sim. Todos os pesquisadores assinam um documento onde se comprometem com o segredo/sigilo de todos os participantes.

6 – O que acontecerá com os resultados do estudo? Serão apresentados em encontros científicos (congressos, simpósios) e também publicados em artigos científicos. Isto é muito importante para aumentar o conhecimento sobre a doença.

7 – Quem revisou o estudo? Este estudo foi revisado pelo seguinte Comitê de Ética em Pesquisa, formado por um grupo que se reúne para avaliar os projetos e assegurar que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas.

Nome: Comitê de Ética em Pesquisa do _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Horário de Funcionamento: _____

E recebeu parecer favorável na reunião realizada em: _____

8 – Contato para informações adicionais: Se você precisar de informações adicionais sobre a participação no estudo, sobre os seus direitos ou sobre possíveis efeitos colaterais, ligue para o médico.

Dr(a). _____

Local: _____

Telefone: _____

9 – Remunerações financeiras: Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto pela sua participação neste estudo, as consultas acontecerão dentro do calendário proposto no acompanhamento médico na sua instituição de origem.

Obrigado por ler estas informações. Se desejar participar deste estudo, assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido anexo e devolva-o ao Médico do Estudo. Você deve guardar uma cópia destas informações e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para

Rubrica do Paciente: _____

Rubrica da Pessoa que está aplicando o consentimento: _____



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Serviço de Genética Médica



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Número do centro: _____ Número do estudo: _____

Título do projeto Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante

Nome do investigador: _____

1 – Confirmando que li e entendi a folha de informações datada de _____ (versão _____) para o estudo acima e que tive a oportunidade de fazer perguntas.

2 – Entendo que minha participação, _____ (iniciais), é voluntária e que sou livre para retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar dar explicações, e sem que meu tratamento médico ou direitos legais sejam afetados.

3 – Compreendo que as várias partes de todas as minhas anotações médicas podem ser examinadas pelas pessoas responsáveis pelo estudo, auditor independente ou de autoridade regulatória se isso for relevante para que eu participe do estudo de pesquisa. Dou minha permissão a essas pessoas para que tenham acesso a meus registros.

4 – Concordo em participar do estudo acima.

5 – Concordo/discordo (*risque o que não for apropriado*) que nosso médico de tratamento primário (clínico geral) seja informado por escrito sobre a minha participação neste estudo clínico. Isso pode incluir outros médicos que não estejam envolvidos no estudo clínico que podem tratar você.

• Nome dos participante: _____

Assinatura _____ Data: _____

• Nome da pessoa que obteve o consentimento: _____

Assinatura _____ Data: _____

OBS: Duas cópias devem ser feitas, uma para o paciente e outra para o pesquisador. Todas as páginas devem ser rubricadas.

Rubrica do Paciente: _____

Rubrica da Pessoa que está aplicando o consentimento: _____

APÊNDICE B - Termo de Assentimento (TA)



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Serviço de Genética Médica



Termo de Assentimento

Informações para crianças que possam ler

Introdução: Meu nome é _____, sou médico e estou participando da pesquisa que se chama Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante como pesquisador, aquele que conversa com os pacientes e estuda os prontuários. Gostaria de convidar você para participar e você pode escolher se quer participar ou não. Desejo conhecer melhor este problema dos ossos e para isto vou conversar com pessoas que têm este problema e ver se há outros parentes que tenham a mesma coisa. Conversei com os seus pais sobre esta pesquisa e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. O consentimento para você participar será seu e dos seus pais também. Mas se você não desejar fazer parte na pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. Eles e você podem falar com qualquer pessoa que escolherem sobre a pesquisa antes de tomarem uma decisão, podem discutir qualquer coisa deste formulário com amigos ou qualquer um com quem vocês se sentirem a vontade de conversar. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir logo. Pode haver algumas palavras que você não entenda ou coisas que você queira que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça que eu pare a qualquer momento e eu explicarei.

Objetivos: Queremos conhecer melhor este problema dos ossos e para isso vamos examinar você, ver seu prontuário e conversar com seus pais para saber se tem alguém na família com um problema parecido ou igual ao seu. Como você tem o diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante, foi convidado a participar e como este problema tem origem na genética, é importante ver se seus parentes tem este problema também.

Escolha dos participantes: Você foi escolhido para participar desta pesquisa porque tem o diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante.

Voluntariedade de Participação: Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. É você quem decide. Se decidir não participar da pesquisa, é seu direito e nada mudará no seu tratamento de saúde. Mesmo assim, este serviço de saúde estará disponível para você. Até mesmo se disser "sim" agora, poderá mudar de idéia depois, sem nenhum problema.

Procedimentos: Faremos uma consulta no hospital onde você é acompanhado normalmente, conversarei com os seus pais e farei a "árvore genealógica" da sua família, examinarei você e vou ver os exames que já foram feitos no seu prontuário. Se estiver faltando algum exame importante para sua saúde, eu pedirei este exame. Pode ser exame de sangue, de urina ou radiografia. Seu médico verá o resultado deste exame e depois irá falar comigo. Se houver necessidade de algum tratamento ou novo exame, seu médico cuidará disto.

Riscos: Entendemos que não há risco em participar deste estudo.

Desconfortos: Há algumas outras coisas que eu gostaria que você soubesse. Se precisar fazer exame de sangue, a picada poderá doer por alguns segundos. Pode acontecer de ficar vermelho ao redor e depois arroxeadado. Isto some sozinho. Se precisar fazer exame de sangue, escolheremos alguém com experiência para incomodar o menos possível e não ter este problema. Pode ser que no dia da consulta ou de algum exame você perca a aula. Nós mandaremos um bilhete para seu professor sobre isso de forma que ele saiba que tudo está bem e sua falta não seja anotada.

Eu conferi se a criança/adolescente entendeu os riscos e desconfortos da pesquisa:

_____sim_____não.

Benefícios: Esta pesquisa vai ajudar aos médicos a entender melhor o seu problema e no futuro, você pode ter um acompanhamento e tratamento melhores.

Incentivos: Nesta pesquisa não há incentivo para participação.

Confidencialidade: Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não passaremos informação sobre você para qualquer um que não trabalhe na pesquisa. Depois que a pesquisa acabar, os resultados serão informados para você e para seus pais. Só os pesquisadores poderão ter acesso às informações sobre você que serão coletadas na pesquisa. Qualquer informação sobre você terá um número ao invés de seu nome. Só os investigadores saberão qual é o seu número e manteremos em segredo. Ela não será compartilhada com quem quer que seja a não ser alguém que tenha permissão de acesso à informação, tais como: patrocinadores de pesquisa, órgãos governamentais, o seu médico, etc.

Compensação: Se por acaso você estiver doente no dia da consulta com o geneticista, cuidaremos de você. Informamos aos seus pais sobre o que fazer.

Divulgação dos resultados: Quando terminarmos a pesquisa, eu sentarei com você e seus pais e falaremos sobre o que aprendemos com a pesquisa. Falaremos também com outras pessoas da sua família que descobrimos ter o mesmo problema que você. Depois, iremos falar com mais pessoas, cientistas e outros, sobre a pesquisa. Faremos isto escrevendo e compartilhando relatórios e indo para as reuniões com pessoas que estão interessadas no trabalho que fazemos.

Direito de recusa ou retirada do assentimento informado: Você não tem que estar nesta pesquisa. Ninguém estará furioso ou desapontado com você se você disser não, a escolha é sua. Você pode pensar nisto e falar depois se você quiser. Você pode dizer "sim" agora e mudar de idéia depois e tudo continuará bem.

Contato: Você pode me perguntar agora ou depois fazer as perguntas. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos ver. Se você quiser falar com outra pessoa tal como o seu professor ou doutor ou tia, não tem problema.

Dr(a). _____

Local: _____

Telefone: _____

Parte II - Certificado do Assentimento

Eu entendi que a pesquisa é sobre a presença de uma doença dos ossos nas famílias.

A(o) médica(o) conversará comigo e com meus pais sobre isso.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Ass. Pesquisador: _____

Dia/mês/ano: _____

APÊNDICE C – Formulário de coleta de dados**Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante****FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**

Data:
Hospital:
Serviço:
Médico responsável:

Número do indivíduo na pesquisa:

Nome:

DN:

Idade:

Caso Índice:

sim

não

Número da família na pesquisa:

Heredograma

História clínica

Queixa	Sim	Não	Não verificada	Não se aplica
Atraso na deambulação				
Deformidade nos membros inferiores				
Dor óssea				
Dor articular				
Dor muscular				
Alteração da marcha				
Fraturas				
Problemas na gengiva - periodontite				
Cáries em excesso				
Abscesso dentário				
Diminuição da audição				

OBS:

.....

.....

Exame Físico

Peso:

Altura:

PC:

Achado	Sim	Não	Não verificado	Não se aplica
Baixa Estatura				
Geno varo				
Geno valgo				
Dor à compressão óssea				
Dor à manipulação articular				
Dor à compressão muscular				
Alteração da marcha				
Deformidades				
Periodontite				
Cáries em excesso				
Abscesso dentário				
Hipoacusia				

OBS:

.....

.....

Exame molecular gene *PHEX***Data:**

Posição:

Variação:

Consequência:

Cópias:

Classificação:

Registro no ClinVar:

Exame radiológico**Data:**

Radiografias avaliadas:

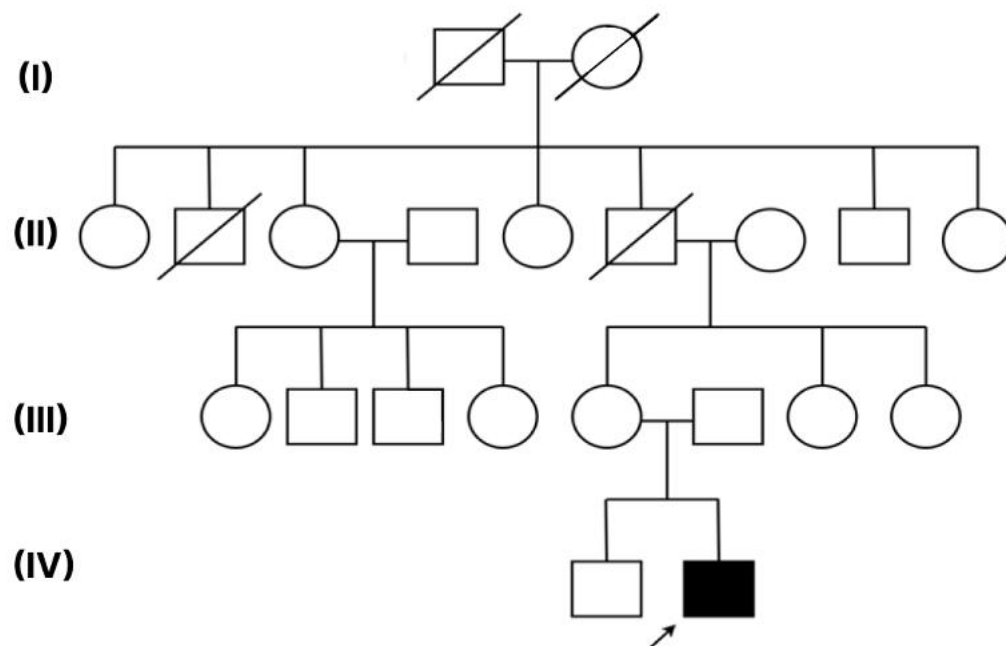
.....

Achado	Sim	Não	Não verificado	Não se aplica
Rarefação óssea				
Alargamento epifisário				
Geno varo				
Geno valgo				
Fratura				
Pseudofratura				
Looser zones				
Osteófitos				
Craniossinostose				
Deformidade caixa torácica				
Estenose coluna vertebral				

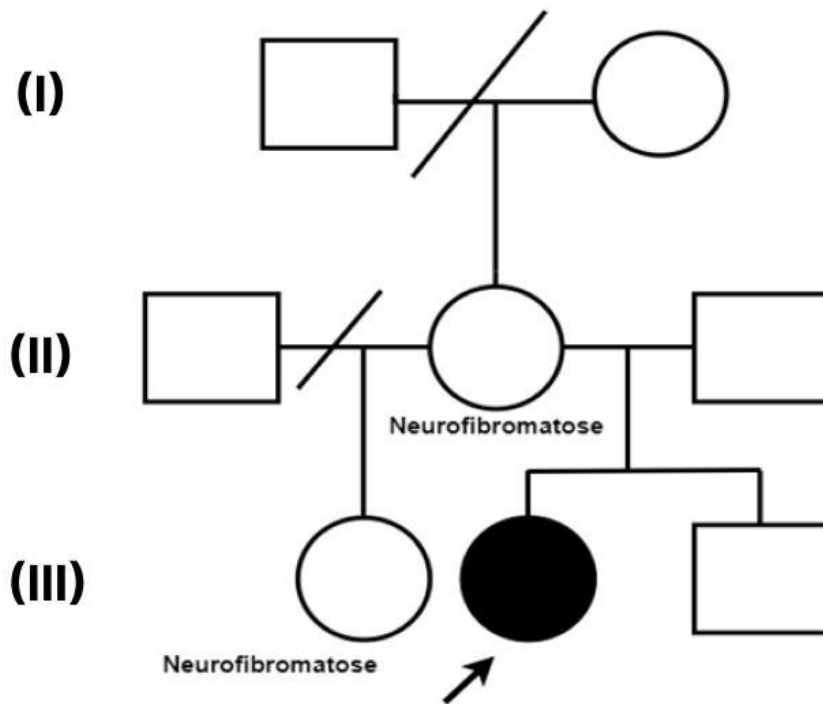
OBS:

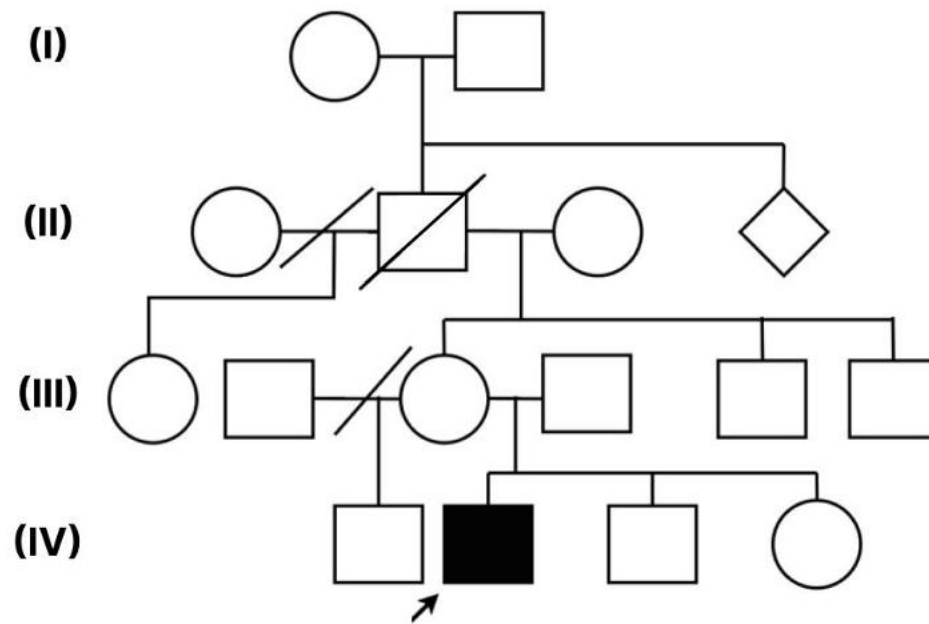
.....

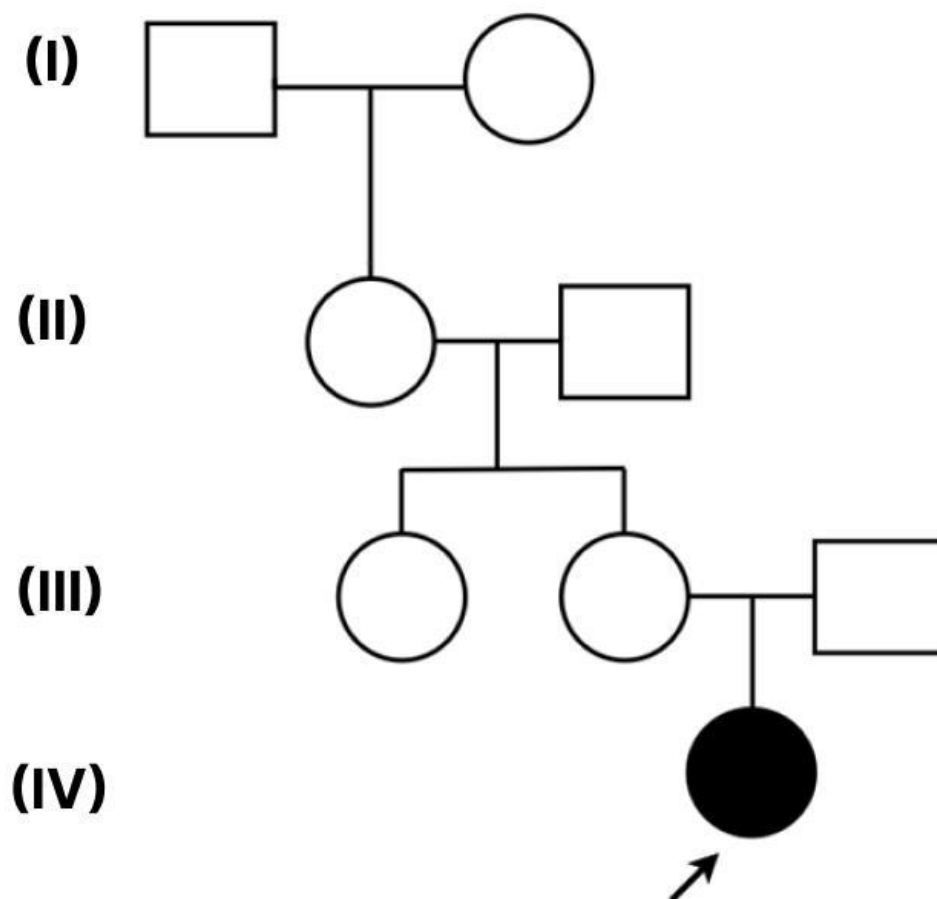
.....

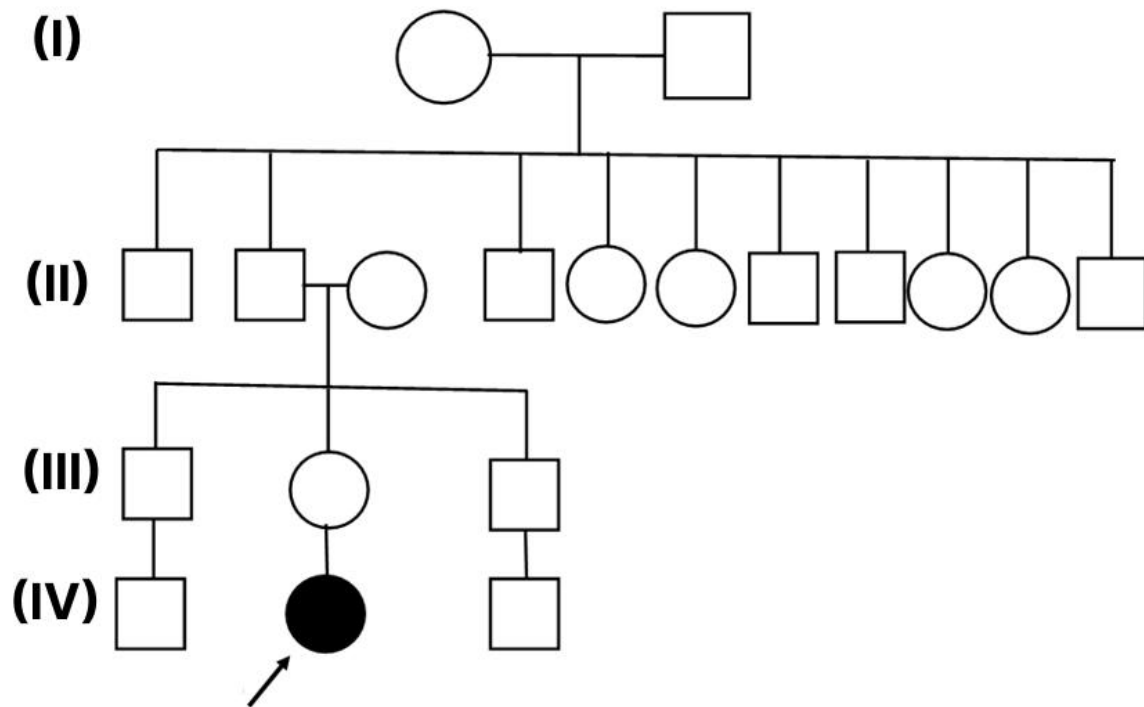
APÊNDICE D: Heredogramas sem história familiar positiva para XLH**Participante 01**

Partecipante 02

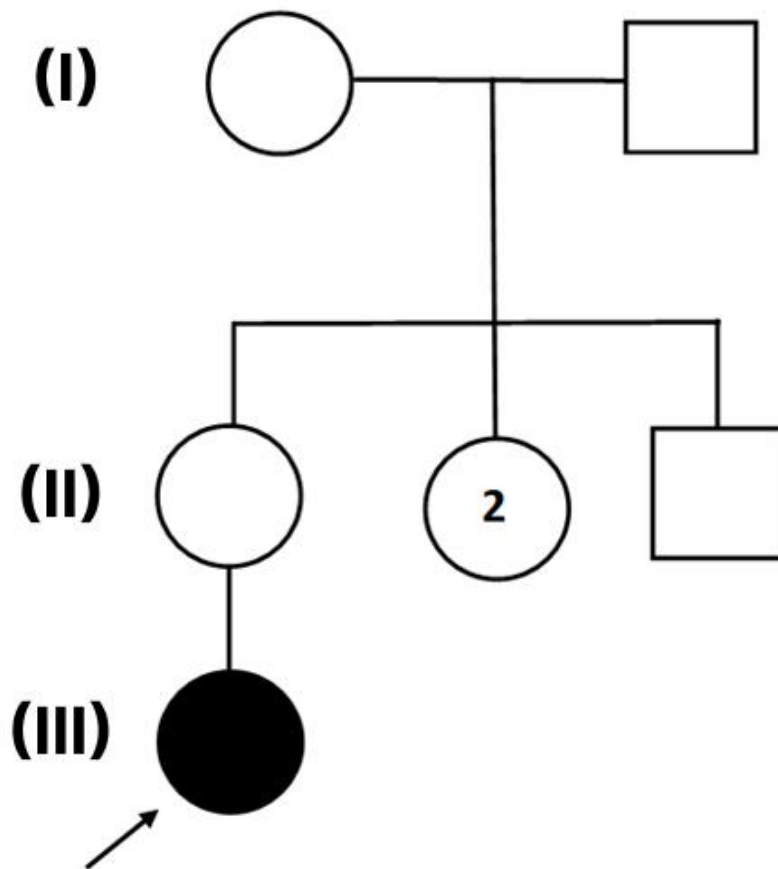


Partecipante 03

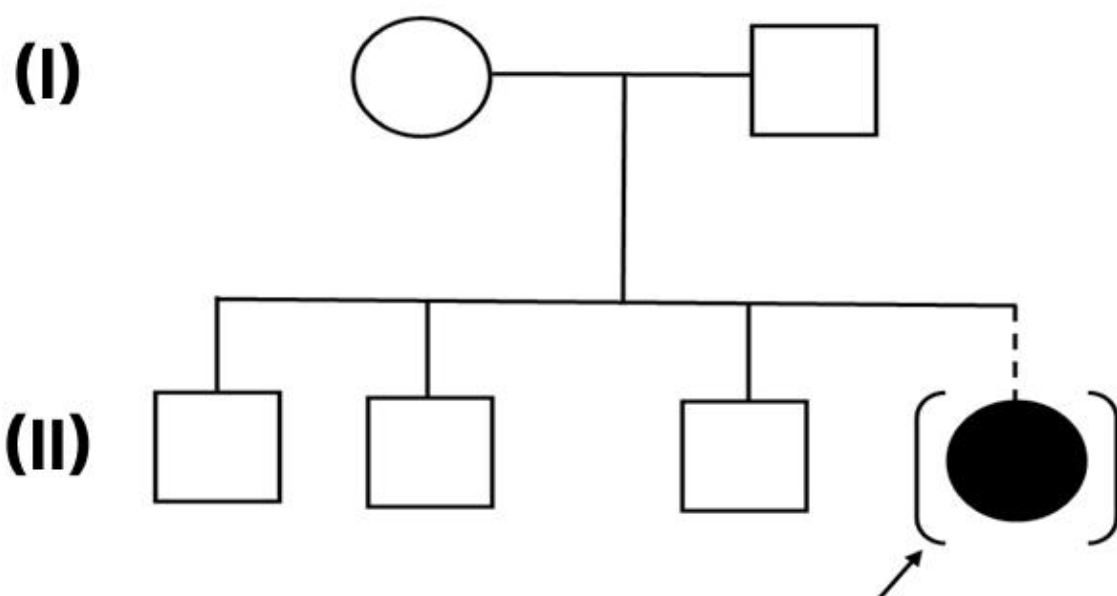
Partecipante 04

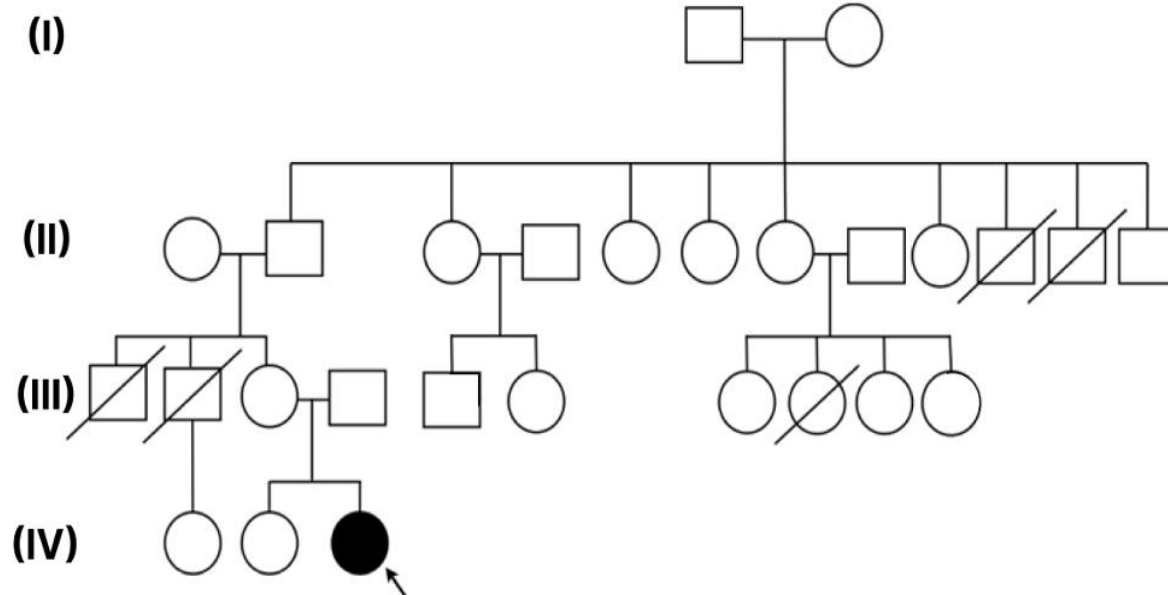
Participante 05

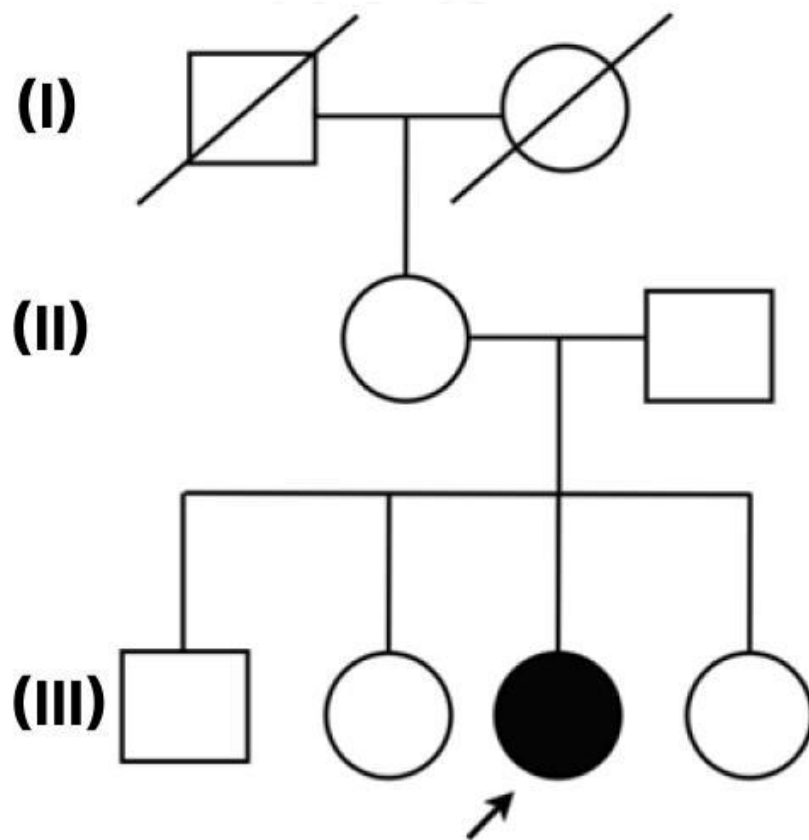
Partecipante 08

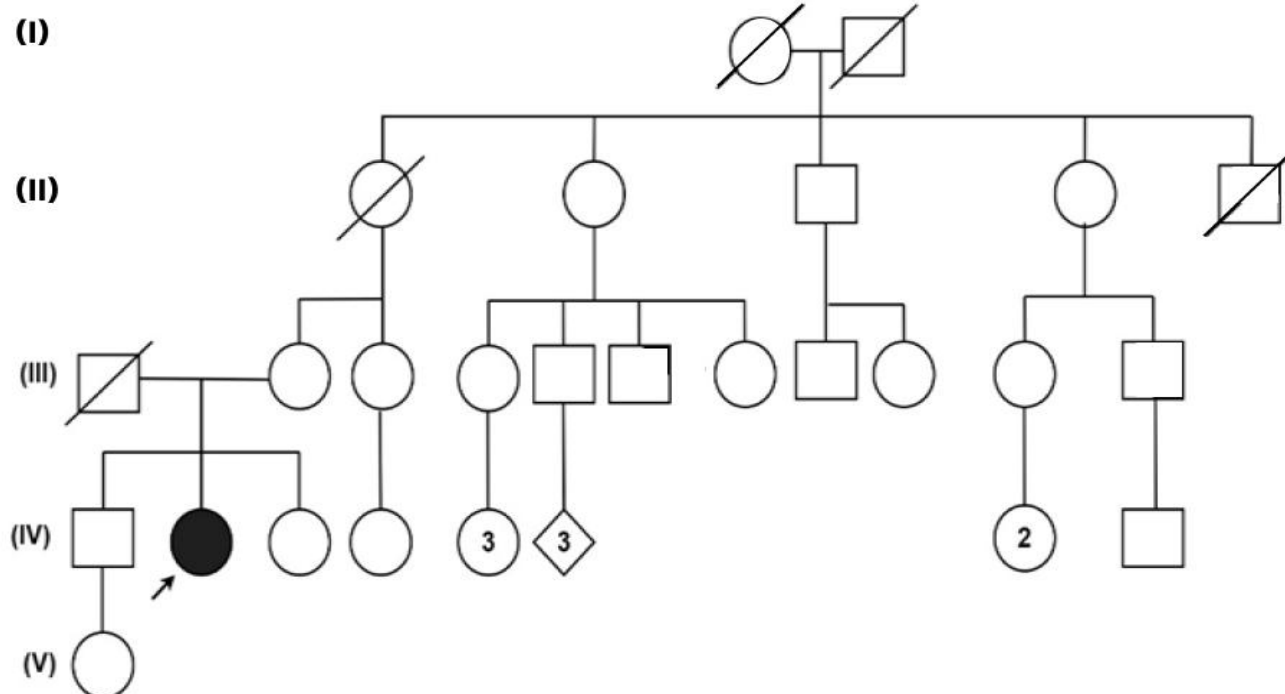


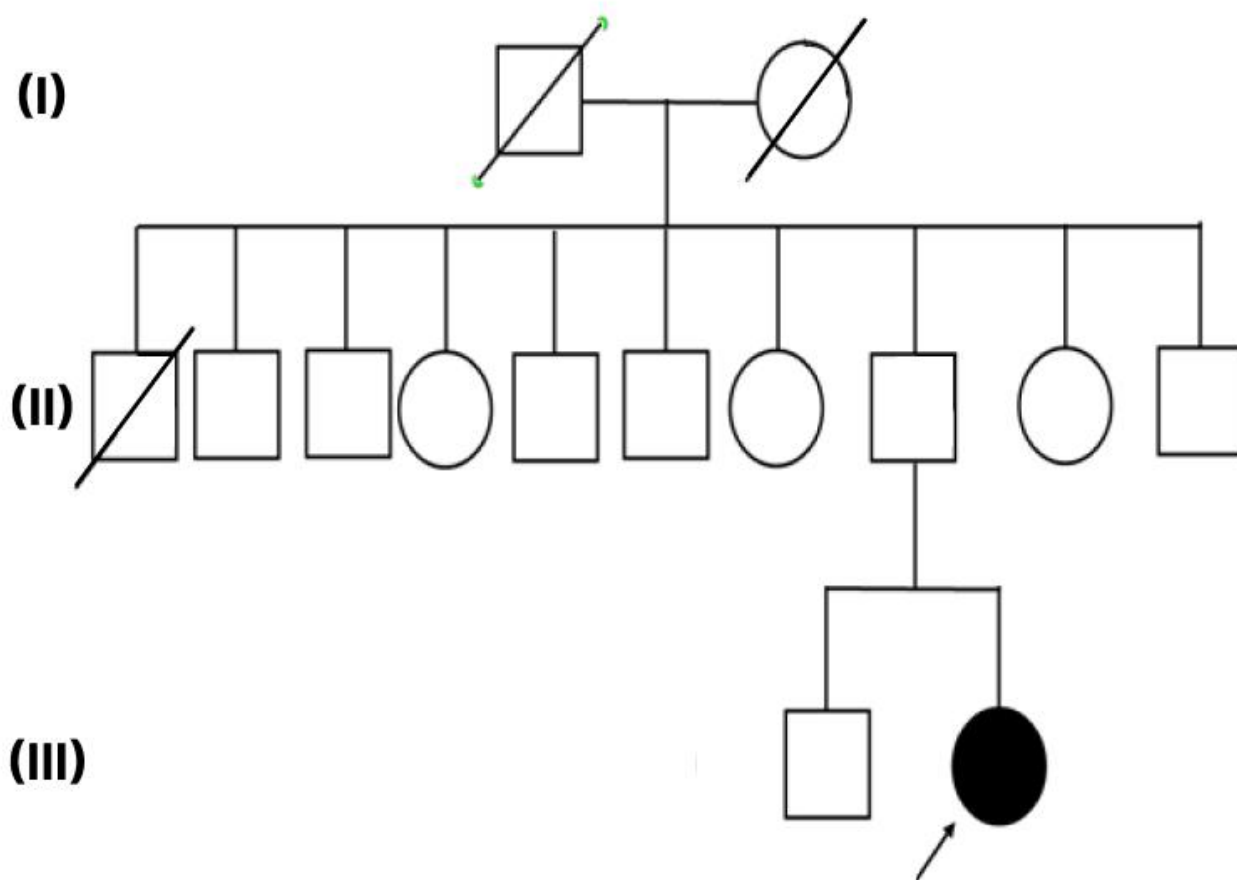
Partecipante 09

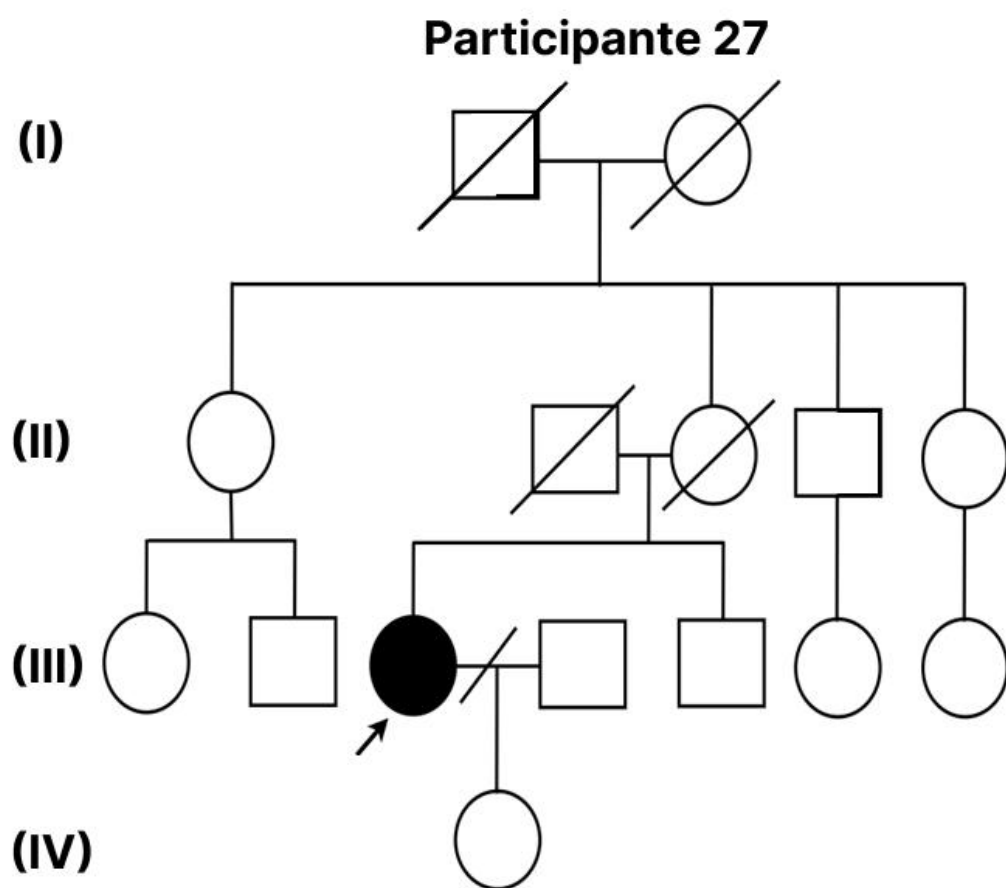


Partecipante 10

Partecipante 14

Partecipante 23

Partecipante 24



APÊNDICE E: Tabela de achados clínicos.

Pacientes	Atraso na deambulação	Deformidade nos membros inferiores	Dor óssea	Dor articular	Dor muscular	Alteração na marcha	Geno valgo
1	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim
2	sim	sim	não	não	sim	sim	não
3	não	sim	sim	sim	não	sim	sim
4	não	sim	sim	sim	não	sim	não
5	sim	sim	sim	não	não	sim	não
6	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
7	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não
8	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim
9	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não
10	sim	sim	não	não	não	sim	não
11	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
12	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
13	sim	não	não	sim	sim	não	não
14	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
15	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
16	não	sim	não	não	não	sim	não
17	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
18	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
19	não	sim	sim	sim	sim	sim	não

20	não	sim	sim	sim	não	sim	sim
21	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
22	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
23	sim	sim	não	não	não	sim	não
24	sim	sim	sim	não	não	sim	não
25	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não
26	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não
27	não	sim	sim	sim	sim	sim	não
28	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não
29	não	sim	sim	sim	sim	não	não
30	não	sim	sim	sim	sim	não	sim
31	não	não	não	sim	sim	não	não
32	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não

Pacientes	Fraturas	Problemas na gengiva	Cáries em excesso	Abscesso dentário	Hipoacusia	Baixa estatura	Genovaro
1	não	não	não	não	não	sim	sim
2	não	sim	não	não	não	sim	sim
3	não	não	sim	sim	não	sim	sim
4	não	não	não	não	não	sim	sim
5	não	sim	sim	não	não	sim	sim
6	não	não	não	não	sim	sim	sim
7	não	sim	não	sim	sim	sim	sim
8	não	não	não	não	não	sim	não
9	sim	não	sim	não	não	sim	sim

10	não	não	não	não	não	sim	sim
11	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim
12	sim	sim	não	não	não	sim	sim
13	não	sim	sim	sim	não	sim	não
14	sim	não	não	sim	não	sim	sim
15	não	não	não	não	não	sim	sim
16	não	não	não	não	não	sim	sim
17	sim	não	não	não	sim	sim	sim
18	não	não	não	sim	sim	sim	sim
19	sim	sim	não	sim	não	sim	sim
20	não	não	não	não	não	sim	sim
21	não	não	não	não	não	sim	sim
22	sim	não	não	não	não	sim	sim
23	não	não	não	não	sim	sim	sim
24	não	não	não	não	não	sim	sim
25	não	não	não	não	não	sim	sim
26	não	sim	sim	não	sim	sim	sim
27	não	sim	sim	não	não	sim	sim
28	não	não	não	não	sim	sim	sim
29	não	não	não	não	não	sim	sim
30	não	não	não	não	não	sim	sim
31	não	não	não	não	não	sim	não
32	sim	não	não	sim	sim	sim	sim

APÊNDICE F: Tabela com achados radiológicos

Pacientes	Alargamento epifisário	Rarefação óssea	Arqueamento dos ossos longos	Fraturas	Pseudofraturas	Craniossinostose	Osteófitos	Estenose da coluna vertebral
1	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
2	sim	sim	sim	não	não	sim	não	sim
3	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não
4	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não
5	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
6	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não
7	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não
8	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
9	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não
10	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
11	sim	NI	sim	sim	não	não	NI	NI
12	sim	NI	sim	sim	não	não	NI	NI
13	sim	NI	não	não	não	não	NI	NI
14	sim	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim
15	sim	sim	sim	não	não	não	NI	NI
16	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
17	sim	sim	sim	sim	sim	não	NI	NI
18	sim	sim	sim	sim	sim	não	NI	NI
19	sim	sim	sim	sim	não	não	NI	NI
20	sim	sim	sim	não	não	não	não	não

21	sim	sim	sim	não	não	não	NI	NI
22	sim	sim	sim	sim	não	não	NI	NI
23	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
24	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
25	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não
26	sim	sim	sim	não	não	não	sim	sim
27	sim	sim	sim	não	não	não	NI	NI
28	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
29	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
30	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
31	não	não	não	não	não	não	não	não
32	sim	sim	sim	sim	não	não	NI	NI

NI = Não informado

ANEXO 1**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X- dominante

Pesquisador: Márcia Gonçalves Ribeiro

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 5

CAAE: 14944719.0.1001.5264

Instituição Proponente: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

Patrocinador Principal: ULTRAGENYX BRASIL FARMACEUTICA LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.891.833

Apresentação do Projeto:

Informações retiradas do Projeto Básico:

Dentre os raquitismos hereditários, o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante é o mais frequentemente encontrado entre as famílias (1:20.000). Não temos dados do quantitativo de indivíduos com esta doença no estado do Rio de Janeiro. Com o propósito de tornar o cuidado

integral e abrangente aos pacientes e às famílias, elaboramos estratégia para identificar os casos de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X dominante na cidade do Rio de Janeiro e estudar o comprometimento familiar.

O presente estudo faz parte da linha de pesquisa “Estudo Clínico e Epidemiológico das Doenças Genéticas na Infância e na Adolescência” cadastrada no Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

(UFRJ).LOCAL DO ESTUDO: Estudo idealizado pelo Serviço de Genética Médica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG). Será realizado nos Serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Nefrologia/Nefrologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, que são: IPPMG, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE),

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Hospital Geral de Bonsucesso (HGB) e Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO). TIPO DE ESTUDO: Descritivo, observacional e transversal - prospectivo, com coleta de dados retrospectiva e prospectiva.

PERÍODO DE ESTUDO: Início em março de 2020, com previsão de duração de 1 ano.

POPULAÇÃO / AMOSTRA: Indivíduos e seus familiares afetados que são acompanhados nos serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Nefrologia/Nefrologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, com diagnóstico da doença em questão.

DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS:

Achados clínicos:

baixa estatura desproporcionada, genu varo, distúrbios da marcha, dor óssea e articular, entesopatia, periodontite, abscessos dentários, hipoacusia, dentre outros. Avaliação através da história clínica e exame físico. Familiares afetados ou em risco: indivíduos com quadro clínico compatível com a doença em questão ou oligossintomáticos. Avaliação através da realização do heredograma.

Achados laboratoriais: dosagens de cálcio total e ionizado, fósforo sérico e urinário, creatinina sérica e urinária, taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRTP), fosfatase alcalina, 25(OH) vitamina D, 1,25 (OH)² vitamina D e paratormônio. Avaliação através de consulta aos prontuários e se necessário, serão solicitados (Laboratório DLE).

Achados radiológicos: alargamento epifisário, rarefação óssea (raquitismo, osteomalácia), arqueamento dos ossos longos, deformidades da caixa torácica, fraturas, pseudofraturas e craniossinostose. Avaliação através de consulta aos prontuários e radiografias já realizadas. Características demográficas: sexo, idade atual, idade do início dos sintomas, idade do diagnóstico, local de moradia e ascendência.

A ascendência será avaliada segundo critérios do ECLAMC (Castilla e Orioli, 2004). Alterações moleculares do gene PHEX: variantes identificadas ao sequenciamento do gene, já feito previamente, com resultado no prontuário (Lab. Mendelics) Caso seja necessário solicitar, será feito através de programa de diagnóstico da empresa patrocinadora, sem ônus para o estudo. COLETA DE DADOS: Os dados serão coletados durante as consultas médicas (história, exame físico e consulta ao prontuário) e inseridos em um formulário específico que abrangerá todas as variáveis do estudo.

Critério de Inclusão:

Indivíduos e seus familiares afetados que são acompanhados nos serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Nefrologia/Nefrologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, com diagnóstico da doença em questão que aceitem participar do estudo através do Consentimento Informado (Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento).

Os dados serão inseridos em um banco de dados do tipo planilha Excell e analisados pelo programa SPSS. Análise descritiva com distribuição de frequências, medidas de tendência central (média, mediana) e de dispersão (desvio padrão). Em nível exploratório tentaremos relacionar algumas variáveis e utilizaremos a princípio testes não paramétricos, a não ser que a avaliação da normalidade seja indicativa de distribuição normal dos dados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer o comprometimento familiar e o perfil clínico-laboratorial de indivíduos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X dominante dos indivíduos acompanhados em instituições de atendimento terciários da Cidade do Rio de Janeiro.

Objetivo Secundário:

- Identificar pacientes com diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X dominante nos Serviços de Endocrinologia, Nefrologia, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário;
- Identificar familiares afetados e em risco de apresentar a doença;
- Descrever as características demográficas dos indivíduos afetados;
- Determinar a frequência de achados clínicos e radiológicos;
- Identificar as alterações moleculares presentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Informações retiradas do projeto básico:

Riscos:

Durante e após a coleta de sangue pode haver um incômodo. Pode surgir um hematoma em

consequência de se ter atingido uma veia erroneamente. Estes riscos são facilmente manejáveis e apresentam boa resolução. Para as pessoas da família que venham a ser diagnosticadas

com o raquitismo, inicialmente pode haver uma reação negativa à doença, mas por outro lado, é bastante positivo o fato de o indivíduo poder ser acompanhado e tratado por profissionais que conhecem esta doença.

Benefícios:

Diretamente para o propósito pode não haver benefício, mas para a família pode haver sim, como o acompanhamento e tratamento por médicos que conhecem este

problema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As respostas às pendências foram adequadamente respondidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados estão adequados e foram elaborados com base na Resolução 466 de 12/12/12 do Conselho Nacional de Saúde e com a Norma Operacional 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Resposta à pendência do parecer 3.858.874 de 27/02/2020

1. Reavaliar o orçamento dos exames de imagem:

Resposta: "As radiografias já realizadas pelos participantes nos seus hospitais de origem serão vistas pelo mesmo pesquisador, radiografias estas necessárias no momento do diagnóstico. Mesmo para os familiares suspeitos, já deve haver exame radiológico para ser consultado em função das deformidades apresentadas nesta doença, que ocorrem desde a tenra idade. Não serão solicitadas novas radiografias neste estudo. Em função disto, o orçamento não será modificado, pois não haverá acréscimo de valores".

Conclusão: Afirma-se, assim, que já devem haver exames radiológicos disponíveis. Diante da incerteza, a autora, portanto, deve incluir critério de exclusão descrevendo a situação onde não haveria exame radiológico disponível. Pendência parcialmente respondida.

Pergunta-se: diante da possibilidade de não haver exame radiológico dos familiares, este será um critério de exclusão?

Resposta: "Não, de forma alguma. Mesmo para os familiares suspeitos, já deve haver exame radiológico para ser consultado em função das deformidades apresentadas nesta doença, que ocorrem desde a tenra idade. Não serão solicitadas novas radiografias neste estudo e caso não haja exame radiológico, isto não implicará em exclusão do familiar ou do indivíduo (probando), pois o diagnóstico pode ter sido firmado de outra forma, por exemplo, através do exame molecular.

Os critérios de inclusão serão os mesmos, como dispostos abaixo:

"Indivíduos e seus familiares afetados que são acompanhados nos serviços de Endocrinologia/Endocrinologia Pediátrica, Nefrologia/Nefrologia Pediátrica, Ortopedia e Genética Médica de instituições de atendimento terciário, com diagnóstico da doença em questão que aceitem participar do estudo através do Consentimento Informado (Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento).”

CONCLUSÃO: PENDENCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme procedimentos definidos na Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS), cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais, final ou de suspensão do projeto para serem apreciados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Desta forma, o CEP poderá acompanhar o desenvolvimento dos projetos de pesquisa por meio dos relatórios fornecidos pelo pesquisador responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1340914.pdf	27/02/2020 20:47:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Raquitismo_Hipofosfatêmico_Ligado_ao_X_Dominante_pos_pendencias06fev2020.pdf	27/02/2020 20:46:09	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_pendencias27fev2020.pdf	27/02/2020 20:44:33	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Termo_Assentimento_familiares.pdf	13/01/2020 19:09:35	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
Ausência	Termo_Assentimento_familiares.pdf	13/01/2020 19:09:35	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento.pdf	13/01/2020 19:09:18	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_familiares_crianças.pdf	13/01/2020 19:08:57	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_familiares_adultos.pdf	13/01/2020 19:08:45	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_crianças.pdf	13/01/2020 19:08:33	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos.pdf	13/01/2020 19:08:06	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_final.pdf	13/01/2020 18:53:43	Márcia Gonçalves Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 02 de
Março de 2020

Assinado por:
MARIANA TSCHOEPKE AIRES
(Coordenadora(a))