

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB)  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (UnB)  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ENDOCRINOLOGIA  
PEDIÁTRICA

JAQUELINE NOGUEIRA DE SOUZA

PROTOCOLO CLÍNICO: RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X

BRASÍLIA

2022

JAQUELINE NOGUEIRA DE SOUZA

PROTOCOLO CLÍNICO: RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Programa de Residência  
Médica em Endocrinologia Pediátrica do  
HUB | UnB.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Cláudio  
Gonçalves de Castro.

BRASÍLIA

2022

## RESUMO

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (HLX) é uma doença causada por mutações com perda de função no gene *PHEX* que resultam em excesso do fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23) circulante, inibição da reabsorção renal de fosfato nos túbulos renais proximais e da conversão da 25-hidroxi-vitamina D em sua forma ativa, o calcitriol. Clinicamente é caracterizada por deficiência do crescimento, deformidades esqueléticas em graus variados, com alargamento de punhos, joelhos e tornozelos, arqueamento dos membros inferiores, abscessos dentários de repetição e dores osteomusculares crônicas, dentre outras manifestações. Bioquimicamente é caracterizada por hipofosfatemia, hiperfosfatúria, hiperfosfatemia, concentrações séricas de paratormônio levemente aumentadas ou próximas ao limite superior da normalidade, normocalcemia e normocalciúria. Apesar do diagnóstico do HLX ser essencialmente suspeitado pelas disfunções clínico-radiológico-bioquímicas, é importante sua confirmação por estudo molecular do gene *PHEX*. Os sinais vistos no estudo radiológico são alargamento das metáfises ósseas, a perda da definição das placas metafisárias e rarefação óssea difusa. Em adolescentes que já pararam de crescer e em adultos, o quadro de hipofosfatemia ligada ao X é caracterizado por dores e disfunções osteoarticulares e musculares de grau importante, entesopatia, e radiograficamente com osteomalácia difusa, perda da trabeculação óssea nos corpos vertebrais e pseudofraturas de Looser. Historicamente, pacientes pediátricos com HLX têm sido tratados com múltiplas doses diárias de fosfato e análogos ativos de vitamina D. No entanto essa abordagem além de não corrigir a patogênese subjacente está frequentemente relacionada a uma série de efeitos adversos e complicações. Recentemente está disponível uma terapia alvo, representada pelo burosumabe, um anticorpo monoclonal anti-FGF23, reconhecido e autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde do Brasil em março de 2019 e incorporado ao Sistema Único de Saúde brasileiro em fevereiro de 2021. Esse tratamento permite, com segurança e eficácia, a restauração da reabsorção túbulorrenal de fosfato, da atividade da 1-alfa-hidroxilase e, conseqüentemente, normalização da fosfatemia e do calcitriol. Esse conjunto de melhoras metabólicas leva à recuperação da mineralização das placas de crescimento e da remodelação óssea e melhora significativa das manifestações clínicas dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; *PHEX*; tratamento convencional; burosumabe.

## ABSTRACT

X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is a disease caused by loss-of-function mutations in *PHEX* gene that result in excess circulating fibroblast growth factor 23 (FGF23), inhibition of renal reabsorption of phosphate in the proximal renal tubules, and of the conversion of 25-hydroxyvitamin D into its active form, calcitriol. Clinically it is characterized by growth deficiency, skeletal deformities in varying degrees, with widening of the wrists, knees, and ankles, bowing of the lower limbs, recurrent dental abscesses, and chronic musculoskeletal pain, among other manifestations. Biochemically it is characterized by hypophosphatemia, hyperphosphaturia, hyperphosphatasemia, serum parathormone concentrations slightly increased or near the upper limit of normality, normocalcemia, and normo/hypocalciuria. Although the diagnosis of XLH is essentially suspected by clinical-radiological-biochemical dysfunctions, its confirmation by molecular study of the *PHEX* gene is important. The signs seen in the radiological study are enlargement of the bone metaphyses, loss of definition of the metaphyseal plates, and diffuse bone undermineralization. In adolescents who have reached final height and in adults, X-linked hypophosphatemia is characterized by major osteoarticular and muscular pain and dysfunction, enthesopathy, and radiographically with diffuse osteomalacia, loss of bone trabeculation in the vertebral bodies, and Looser pseudofractures. Historically, pediatric patients with XLH have been treated with multiple daily doses of phosphate and active vitamin D analogues. However, this approach in addition to not correcting the underlying pathogenesis, is often related to a number of adverse effects and complications. Recently, a targeted therapy is available, represented by burosumab, an anti-FGF23 monoclonal antibody, recognized and authorized by the National Health Surveillance Agency of the Brazilian Ministry of Health (ANVISA) in March 2019 and incorporated into the Brazilian Unified Health System (SUS) in February 2021. This treatment safely and effectively allows restoration of tubulorenal phosphate reabsorption, 1-alpha-hydroxylase activity, and, consequently, normalization of phosphatemia and calcitriol. This set of metabolic improvements leads to recovery of growth plate mineralization and bone remodeling, and significant improvement of patients' clinical manifestations.

**KEY WORDS:** X-linked hypophosphatemic rickets; *PHEX*; conventional treatment; burosumab.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	1
2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS -----	3
3. DIAGNÓSTICO -----	5
3.1. Diagnóstico laboratorial -----	5
3.2. Diagnóstico radiológico -----	8
3.3. Diagnóstico genético -----	8
4. TRATAMENTO -----	9
4.1. Terapia convencional -----	9
4.1.1. Reposição de fósforo elementar -----	9
4.1.2. Reposição de calcitriol -----	10
4.2. Burosumabe -----	12
5. MONITORAMENTO DO PACIENTE -----	15
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	16

## 1. INTRODUÇÃO

O raquitismo é uma doença decorrente da deficiência de mineralização da placa de crescimento, sendo sua causa mais frequente em âmbito mundial a deficiência nutricional de vitamina D. Apesar de globalmente os raquitismos genéticos corresponderem a 13% do total de casos, as causas genéticas representam a principal etiologia nos países desenvolvidos<sup>1</sup>.

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (HLX - OMIM 307800) é a forma mais comum de raquitismo hipofosfatêmico hereditário, sendo herdado em um padrão dominante ligado ao cromossomo X. O HLX apresenta 100% de penetrância, mas uma ampla variabilidade na intensidade das manifestações clínicas<sup>2</sup>.

Dados epidemiológicos mundiais sugerem que a prevalência do HLX seja de 1 a 9 casos para cada 1 milhão de habitantes. Dados brasileiros são escassos e conflitantes. O Ministério da Saúde do Brasil aponta que a incidência e prevalência reais no nosso país parece estar bem alinhada com os dados de outros países e estima que no Brasil deva haver entre 211 até 1.900 indivíduos com HLX<sup>3</sup>. Entretanto, o estudo de Moreira et al (2019) no Estado do Paraná encontrou uma prevalência de 1 caso para cada 1 milhão de habitantes<sup>4</sup>.

O HLX é causado por mutações com perda de função no gene *PHEX* (*Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked*, endopeptidase homóloga reguladora do fosfato ligada ao X), localizado em Xp22.1. O *PHEX* é expresso nos osteócitos, osteoblastos e nos odontoblastos e codifica a proteína PHEX, envolvida no metabolismo do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23)<sup>5,6</sup>.

O gene *PHEX* é predominantemente expresso em osteoblastos e codifica para uma enzima que degrada pequenos ligantes locais de ligação à integrina, glicoproteínas ligadas ao resíduo N-terminal (proteínas SIBLING), particularmente a osteopontina, e suprime as concentrações séricas de FGF23. Apesar de ser uma enzima, os dados mais recentes apontam que a PHEX afeta mais a expressão do que a degradação do FGF23<sup>7</sup>.

Em indivíduos saudáveis, o FGF23 é produzido e secretado principalmente pelos osteócitos em resposta às concentrações elevadas de fósforo sérico, de 1,25-diidroxivitamina D e do hormônio da paratireoide (PTH). O FGF23 derivado do osso liga-se ao complexo Klotho-receptor do FGF nas células do túbulo renal, resultando em (1) inibição da proteína cotransportadora de sódio e fosfato nos túbulos renais proximais (NPT2a e NPT2c), que reabsorvem o fosfato filtrado da urina, (2) inibição da expressão do gene *CYP27B1*, responsável por codificar a enzima 1-alfa-hidroxilase,

consequentemente, inibindo a síntese de calcitriol e diminuindo a absorção intestinal de fosfato<sup>2, 8</sup>.

A disfunção da PHEX no HLX aumenta a deposição de osteopontina nos ossos, o que contribui para a inibição local da mineralização. Ao mesmo tempo, concentrações séricas elevadas de FGF23 no soro aumentam a excreção de fosfato urinário através da desregulação dos transportadores renais de sódio-fosfato, e limitam a absorção de fosfato intestinal restringindo a síntese ativa de vitamina D a níveis anormalmente baixos ou normais, apesar da hipofosfatemia<sup>9</sup>.

Os detalhes da fisiopatologia do HLX são complexos e envolvem uma série de vias moleculares que contribuem de forma variada nas diferentes manifestações da doença. A hipofosfatemia devido às concentrações séricas elevadas de FGF23 é o contribuinte mais óbvio. No entanto, flutuações na fosfatase alcalina não específica do tecido, pirofosfato, calcitriol e efeitos diretos do FGF23 foram observados como associados a certas manifestações. Um resumo desses mecanismos fisiopatológicos básicos é mostrado na Figura 1.



Figura 1: Regulação mediada pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) do fósforo sérico. O FGF23 é um hormônio proteico produzido principalmente por osteócitos em resposta a níveis elevados de fosfato sérico, 1,25-dihidroxicitocromo D e paratormônio. O FGF23 se liga aos complexos do receptor Klotho-FGF nas células dos túbulos renais, causando (1) diminuição da expressão dos transportadores renais de fosfato de sódio, levando ao aumento da excreção de fosfato na urina e (2) redução da 1,25-dihidroxicitocromo D, levando à diminuição da absorção gastrointestinal de fosfato. Adaptado de *Dahir, Kathryn; Roberts, Mary Scott; Krolczyk, Stan; Simmons, Jill H (2020). X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. Journal of the Endocrine Society, 4(12), bvaa151–. doi:10.1210/edso/bvaa151.*

## 2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Geralmente, o comprimento dos indivíduos com HLX é normal ao nascimento, mas a taxa de crescimento diminui ao longo da infância<sup>10</sup>. O estudo de consenso em prática clínica para HLX (Haffner et al., 2019) indica que as primeiras manifestações esqueléticas do HLX tendem a ocorrer aos 6 meses após o nascimento, com as deformidades dos membros inferiores e distúrbios da marcha se tornando aparentes aos 2 anos de idade<sup>11</sup>.

As manifestações iniciais incluem redução na velocidade de crescimento, a qual pode levar à baixa estatura, fraqueza muscular, dor musculoesquelética (difícil de se caracterizar em lactentes) e o aparecimento de deformidades esqueléticas que mais comumente atingem os membros superiores e inferiores, com comprometimento do desenvolvimento motor do indivíduo. Os sinais clínicos típicos de raquitismo em geral são encontrados em quadros mais avançados e incluem atraso no fechamento das fontanelas; craniotabes; rosário raquítico (edema das junções costocodrais); sulcos de Harrison (causados pela tração dos músculos diafragmáticos nas costelas); alargamento dos punhos, joelhos e tornozelos; curvatura progressivas do rádio, ulna, fêmur e da tíbia<sup>7</sup>. Abscessos dentários e cáries, que podem resultar de defeitos no esmalte, dentina e cemento, também são comuns em crianças com XLH<sup>2</sup>. A Figura 2 resume os principais achados clínicos em pacientes pediátricos, adolescentes que já pararam de crescer e adultos.

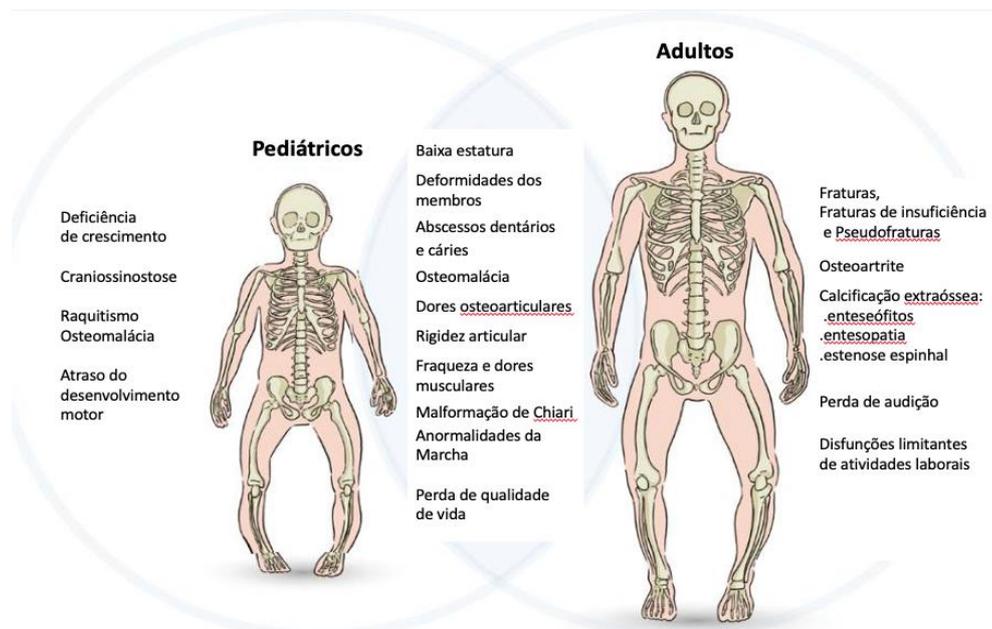


Figura 2: Principais manifestações clínicas em indivíduos com HLX na infância, adolescência e adultos<sup>12</sup>. Adaptado de Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):58.

Os correspondentes radiológicos de alguns dos achados clínicos podem ser observados na Figura 3.



Figura 3: Achados radiológicos em pacientes pediátricos com hipofosfatemia ligada ao X (XLH). A, Pacientes pediátricos geralmente demonstram raquitismo com alargamento metafisário e desgaste do fêmur distal e tibia e fíbula proximais (setas). O raquitismo também pode ser demonstrado no rádio distal e na ulna. B, Deformidade dos membros inferiores é comum, o que pode levar a baixa estatura desproporcional, diminuição do funcionamento físico e dor. C, Radiografia periapical em paciente com XLH mostra abscesso estéril no molar inferior direito (seta). Adaptado de *Dahir, Kathryn; Roberts, Mary Scott; Krolczyk, Stan; Simmons, Jill H (2020). X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. Journal of the Endocrine Society, 4(12), bvaa151-. doi:10.1210/jendso/bvaa151.*

### 3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de XLH é baseado na associação de achados clínicos, laboratoriais e radiológicos e sempre que possível confirmado pela análise molecular do gene *PHEX*.

#### 3.1. Diagnóstico laboratorial

Uma história familiar positiva de XLH, concentrações séricas elevadas de fosfatase alcalina (FAL), concentrações séricas de fosfato diminuídas associadas à perda renal aumentada de fosfato e/ou a identificação de uma mutação *PHEX* podem ajudar a identificar as crianças afetadas. As concentrações séricas de cálcio estão geralmente na faixa normal inferior, e o cálcio urinário é baixo devido à síntese prejudicada de 1,25-diidroxitamina D e, conseqüentemente, diminuição da absorção intestinal de cálcio<sup>5</sup>. O excesso de FGF-23 inibe parcialmente a síntese de PTH, fazendo com que nesse tipo de raquitismo o PTH esteja próximo ou pouco acima do limite superior, diferente dos outros tipos, nos quais esse hormônio encontra-se bastante elevado<sup>8</sup>.

Como a penetrância de XLH é completa, todos os indivíduos que apresentam a mutação apresentam a doença, que pode manifestar-se em graus diferentes de gravidade clínica. Os estudos mostram que a hipofosfatemia já pode ser detectada a partir da segunda semana de vida. Desta forma, todos os filhos de pais afetados devem ter sua avaliação bioquímica a partir da segunda semana de vida para um diagnóstico precoce.

Um aspecto importante é que para o reconhecimento da hipofosfatemia deve-se conhecer que as concentrações fisiológicas de fosfato no plasma variam consideravelmente durante a vida, conforme mostrado no Quadro 1, sendo mais altas durante as fases de crescimento rápido.

Quadro 1: Intervalos de referência para o fosfato sérico<sup>13</sup>.

Fosfato (mg/dL)	Sexo feminino	Sexo masculino
0 a 14 dias	5.6 – 10.5	5.6 – 10.5
15 dias a <1 ano	4.8 – 8.4	4.8 – 8.4
1 ano a <5 anos	4.3 – 6.8	4.3 – 6.8
5 anos a <13 anos	4.1 – 5.9	4.1 – 5.9
13 anos a <16 anos	3.2 – 5.5	3.5 – 6.2
16 anos a <19 anos	2.9 – 5.0	2.9 – 5.0

Em relação à FAL, suas concentrações séricas também variam de acordo com idade e sexo, como mostrado no Quadro 2.

Quadro 2: Intervalos de referência de FAL<sup>13</sup>.

FAL (U/L)	Sexo feminino	Sexo masculino
0 a 14 dias	90 – 273	90 – 273
15 dias a <1 ano	134 – 518	134 – 518
1 ano a <10 anos	156 – 369	156 – 369
10 anos a <13 anos	141 – 460	141 – 460
13 anos a <15 anos	62 – 280	127 – 517
15 anos a <17 anos	54 – 128	89 – 365
17 anos a <19 anos	48 – 95	59 – 164
Adultos	40 – 150	

Quadros 1 e 2 adaptado de Colantonio, D. A.; Kyriakopoulou, L.; Chan, M. K.; Daly, C. H.; Brinc, D.; Venner, A. A.; Pasic, M. D.; Armbruster, D.; Adeli, K. (2012). *Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children.* , 58(5), 854–868. doi:10.1373/clinchem.2011.177741.

Para o reconhecimento da hiperfosfatúria, utiliza-se o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) que é feito a partir da seguinte fórmula<sup>8</sup>:

$$TRP = (1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100$$

$TRP = \{1 - [(Pu \times Crp)/(Pp \times Cru)]\} \times 100$ , em que Pu é concentração de fósforo urinário (em mg/dL), Crp é concentração de creatinina plasmática (em mg/dL), Pp é a concentração de fósforo plasmático (em mg/dL) e Cru é a concentração de creatinina urinária (em mg/dL).

A fosfatúria é considerada aumentada, isto é, hiperfosfatúria, quando a TRP está abaixo de 85% em pacientes com hipofosfatemia. Entretanto, alguns pacientes pediátricos com hipofosfatemia importante podem apresentar TRP inapropriadamente normal. Isto acontece por um mecanismo de compensação metabólica, quando valores muito baixos de fosfatemia desencadeiam um aumento compensatório da reabsorção tubular renal desse eletrólito para tentar normalizá-lo. Nestes casos, utiliza-se uma forma de avaliação do equilíbrio renal do fosfato mais precisa, através do cálculo da taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR)<sup>8</sup>, cujos valores de referência são mostrados no Quadro 3.

$$\text{Se } TRP \leq 0,86 \text{ (86\%): } TmP/GFR = TRP \times \text{fosfato sérico}$$

$$\text{Se } TRP > 0,86 \text{ (86\%): } TmP/GFR = [(0,3 \times TRP) / (1 - (0,8 \times TRP))] \times \text{fosfato sérico}$$

Quadro 3: Intervalos para da taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular (TmP/GFR)<sup>14</sup>.

Idade	Feminino (mg/dl – nmol/L)	Masculino (mg/dl – nmol/L)
Recém-nascido	5,7–8,1 (1,27–2,59)	5,7–8,1 (1,27–2,59)
1 mês a 2 anos	3,6–5,4 (1,15–1,73)	3,6–5,4 (1,15–1,73)
2-12 anos	3,8–5,0 (1,22–1,60)	3,8–5,0 (1,22–1,60)
12-16 anos	3,4–4,6 (1,09–1,47)	3,4–4,6 (1,09–1,47)
16-25 anos	3,18–6,41 (1,02–2,05)	3,33–5,9 (1,07–1,89)
25-45 anos	2,97–4,45 (0,95–1,42)	3,09–4,18 (0,99–1,34)
45-65 anos	2,72–4,39 (0,87–1,40)	2,78–4,18 (0,89–1,34)
65-75 anos	2,47–4,18 (0,79–1,34)	2,47–4,18 (0,79–1,34)

Adaptado de Chong, WH; Molinolo, AA; Chen, CC; Collins, MT (2011). Tumor-induced osteomalacia. *Endocrine-Related Cancer*, 18(3), R53–R77. doi:10.1530/ERC-11-0006.

A TmP/GFR também pode ser calculada a partir do nomograma apresentado na Figura 4.

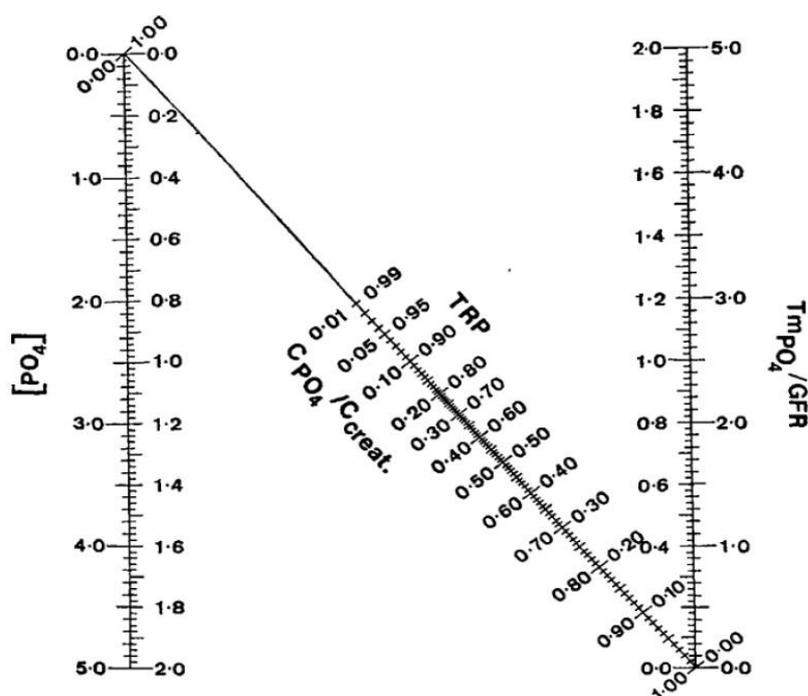


Figura 4: Nomograma para reabsorção tubular máxima de fosfato por filtrado glomerular (TmP/TFG). Eixo Esquerdo: PO<sub>4</sub> indica fosfato em mg/dl na parte externa do eixo e em mmol/l na parte interna do eixo. Eixo direito: TmPO<sub>4</sub>/GFR é a concentração de fosfato do limiar renal, indicada em mg/dl no lado externo do eixo e em mmol/l no lado interno do eixo. CPO<sub>4</sub> representa a depuração de fosfato. C<sub>creat</sub> é a depuração da creatinina<sup>15</sup>. Adaptado de Allgrove, J.; Shaw, N.J. (2015). [Endocrine Development] *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents Volume 28 || A Practical Clinical Approach to Paediatric Phosphate Disorders.*, 10.1159/isbn.978-3-318-05467-5(), 134–161. doi:10.1159/000381036.

### **3.2. Diagnóstico radiológico**

A avaliação radiológica de ossos longos é parte essencial da investigação do paciente com suspeita de raquitismo e osteomalácia. Os sinais iniciais são o alargamento das metáfises ósseas e a perda da definição da zona entre a epífise e a metáfise. Com a progressão da doença, podem aparecer outros sinais como escavações, cistos e desorganização da placa de crescimento<sup>8</sup>.

Em contraste com o raquitismo que é secundário à deficiência de vitamina D ou cálcio, na XLH, o osso cortical geralmente parece espessado e as características de reabsorção óssea estão ausentes. Essas anormalidades ocorrem preferencialmente em locais de crescimento rápido (em particular raios distais, fêmures distais e tíbias distais). A radiografia limitada aos punhos e/ou joelhos e/ou tornozelos costuma ser suficiente para diagnosticar o raquitismo. As deformidades ósseas envolvem principalmente os membros inferiores<sup>5</sup>.

Outro sinal radiológico bastante característico, mas atualmente pouco visto, encontrado em casos mais graves e crônicos, é o rosário raquítico, observado à inspeção física e à radiografia posteroanterior do tórax. Esse sinal corresponde a lesões proeminentes em forma de contas de um rosário, sendo que cada conta representa o alargamento e edema da junção costochondral<sup>8</sup>.

### **3.3. Diagnóstico genético**

Quando os achados clínicos, bioquímicos e radiográficos sugerem o diagnóstico de HLX, o teste genético é recomendado. A análise genética do paciente com suspeita de HLX pode ser feita pelo sequenciamento do gene *PHEX* ou pela realização de um painel genético para raquitismos, que engloba uma série de genes associados a diferentes causas de raquitismo<sup>8</sup>. O exame pode ser coletado em sangue (tubo EDTA) ou do esfregaço da mucosa bucal com o auxílio de um *swab* estéril. A coleta com esse dispositivo é indolor, rápida e não invasiva e pode ser realizada pelo próprio paciente ou coletada no consultório médico.

## **4. TRATAMENTO**

### **4.1. Terapia convencional**

Historicamente, pacientes pediátricos com XLH têm sido tratados, a partir do momento em que o diagnóstico é estabelecido, com múltiplas doses diárias de fosfato e análogos ativos de vitamina D. No entanto, essa abordagem não corrige a patogênese subjacente<sup>2, 5</sup>.

#### **4.1.1. Reposição do fósforo elementar**

Recomenda-se uma dose inicial de 20–60 mg/kg de peso corporal diariamente de fósforo elementar, que deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente em relação ao crescimento, concentrações séricas de FAL e PTH. A normalização das concentrações séricas de fosfato não deve ser um objetivo da terapia convencional, uma vez que o paciente mantém a hiperfosfatúria e a deficiência de atividade do calcitriol. Aumentos progressivos da dose de suplementos de fosfato podem ser necessários em casos de resposta clínica insuficiente, mas deve-se evitar doses superiores a 80 mg/kg/dia para prevenir desconforto gastrointestinal (diarreia) e hiperparatireoidismo secundário, o qual pode levar ao hiperparatireoidismo terciário. Se esses efeitos adversos estiverem presentes, o tratamento deve ser ajustado diminuindo a dose.

O cálculo das dosagens deve ser sempre baseado na concentração desejada de fósforo elementar, uma vez que o teor de fósforo elementar difere amplamente entre os sais de fosfato disponíveis<sup>5</sup>. Após a administração oral de fosfato, os níveis séricos aumentam rapidamente, mas retornam à linha de base em 1,5 horas; portanto, o fosfato deve ser administrado com frequência – potencialmente até 4 a 6 vezes por dia<sup>2</sup> em pacientes jovens com altos níveis de FAL, o que acaba dificultando a adesão. A frequência pode ser reduzida para 3 a 4 vezes ao dia quando a FAL estiver normalizada. Fosfato não deve ser administrado junto com suplementos de cálcio ou alimentos com alto teor de cálcio, como leite, pois a precipitação no trato intestinal reduz a absorção<sup>5</sup>. No Brasil não há preparações comerciais de fosfato prontas, sendo necessário que sejam manipuladas em farmácias especializadas. A formulação pode ser prescrita em solução fosfatada ou em cápsulas, cujas fórmulas mais utilizadas são apresentadas nos Quadros 4 a 6, a seguir<sup>8</sup>:

Quadro 4: Fórmula da solução fosfatada. Nesta preparação há 15 mg de fósforo elementar por mL de solução.

Componente	Quantidade
Fosfato de sódio monobásico	11,55 g
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	55,6 g
Xarope simples	300 mL
Solução conservante	10 mL
Essência	1 mL
Água destilada	QSP (quantidade suficiente para) 1.000 mL

Quadro 5: Fórmula de cápsula de fósforo contendo diferentes sais de fosfato. Nesta preparação, cada cápsula contém 250 mg de fósforo elementar.

Componente	Quantidade
Fosfato de sódio monobásico	130 mg
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	852 mg
Fosfato de potássio monobásico	155 mg
Excipiente	QSP 1 cápsula

Quadro 6: Fórmula de cápsula de fósforo contendo apenas um sal. Nesta fórmula, cada cápsula contém 116 mg de fósforo elementar.

Componente	Quantidade
Fosfato de potássio monobásico	500 mg

#### 4.1.2. Reposição de calcitriol

A dose recomendada de calcitriol é de 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias. A formulação disponível no Brasil é de cápsulas de calcitriol contendo 0,25 mcg.

Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria não devem receber calcitriol, pois já apresentam esses níveis elevados<sup>8</sup>.

A vitamina D ativa é administrada em adição aos suplementos orais de fosfato para combater a deficiência de calcitriol, prevenir o hiperparatireoidismo secundário e aumentar a absorção de fosfato no intestino. Grandes doses de vitamina D ativa promovem o crescimento e a cicatrização óssea, mas estão associadas a um risco aumentado de hipercalcúria e nefrocalcinose. Por outro lado, doses insuficientes de vitamina D ativa geralmente estão associadas à baixa absorção intestinal de cálcio, baixa excreção urinária de cálcio, raquitismo persistente e altos níveis de FAL e/ou PTH<sup>5</sup>.

Para prevenir a nefrocalcinose, recomenda-se manter os níveis de calcúria dentro da normalidade (1 a 4 mg/kg/dia) e evitar grandes doses de suplementos de fosfato. Pacientes em tratamento convencional com níveis elevados de PTH devem ser controlados aumentando a dose de vitamina D ativa e/ou diminuindo a dose de suplementos orais de fosfato<sup>5</sup>.

O manejo precoce (ou seja, começando quando os pacientes têm idade inferior a 1 ano) com terapia convencional pode melhorar o raquitismo, diminuir as deformidades e melhorar o crescimento. No entanto, a persistência do raquitismo hipofosfatêmico e a diminuição da estatura são comuns em pacientes pediátricos com HLX, apesar do início da terapia convencional a longo prazo em uma idade jovem, e mesmo com o tratamento monitorado de perto, 40% dos pacientes com HLX eventualmente necessitam de cirurgia para corrigir deformidades ósseas<sup>2</sup>.

A terapia convencional requer monitoramento frequente com realização de exames:

- séricos: cálcio, FAL, PTH

- em amostra isolada de urina: Ca/Cr

Estes devem ser realizados a cada 3 a 5 meses e, se necessários, ajustes de dose para equilibrar as melhorias na mineralização óssea com o risco de efeitos adversos. Isso pode levar à diminuição da adesão e redução do benefício terapêutico<sup>2</sup>.

## 4.2. Burosumabe

Burosumabe é um anticorpo de imunoglobulina humana G subclasse 1 (IgG1), anti-fator de crescimento de fibroblastos humanos 23 (FGF23)<sup>2, 5, 6, 8, 16, 17, 18</sup> produzido por tecnologia de DNA recombinante usando células de ovário de hamster chinês<sup>16</sup>.

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é causada pelo excesso FGF23 que suprime a reabsorção tubular renal de fosfato e a produção renal de 1,25-dihidroxitamina D. O Burosumabe liga-se e inibe a atividade biológica do FGF23, restaurando a reabsorção renal de fosfato e aumentando a concentração sérica de 1,25-dihidroxitamina D<sup>18</sup>.

Os estudos clínicos mostram normalização da fosfatúria, da hipofosfatemia e da síntese de calcitriol, com consequente melhora da mineralização óssea, das deformidades ósseas, das dores osteoarticulares e da fraqueza muscular dos pacientes.

Foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância pela Resolução número 205/2017, tendo recebido a concessão de registro pela ANVISA em 25 de março de 2019<sup>19</sup> e incorporado ao Sistema Único de Saúde brasileiro em fevereiro de 2021 pela portaria SCTIE/MS número 1 de 19/2/2021<sup>20</sup>. Está autorizado em bula para o manejo do paciente com HLX com idade acima de 2 anos.

O uso de fosfato oral e dos análogos ativos da vitamina D deve ser suspenso 7 a 10 dias antes do início do tratamento com burosumabe<sup>18</sup>.

Para pacientes que pesam menos de 10 kg, a dose inicial é de 1 mg/kg de peso corporal arredondado para o 1 mg mais próximo, administrado por via subcutânea a cada duas semanas. Para pacientes que pesam mais de 10 kg, a dose inicial é de 0,8 mg/kg de peso corporal arredondado para os 10 mg mais próximos, a cada duas semanas. A dose inicial mínima é de 10 mg e pode ser aumentada até aproximadamente 2 mg/kg (máximo de 90 mg), para atingir o fósforo sérico normal<sup>18</sup>.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: solução injetável de 10 mg/mL, 20 mg/mL ou 30 mg/mL<sup>18</sup>.

O volume máximo por aplicação é de 1,5 mL. Se forem necessárias múltiplas aplicações, deve se administrar em locais diferentes<sup>18</sup>.

Entre os pacientes acompanhados no HUB, o burosumabe é administrado em ambiente intrahospitalar, na forma de internação em hospital-dia, na enfermaria de Pediatria.

São contraindicações ao uso do medicamento<sup>18</sup>:

- Uso de fosfato oral e/ou análogos ativos da vitamina D.
- Quando o fósforo sérico está dentro ou acima da faixa normal para a idade.
- Em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal.

Após o início do tratamento, deve-se dosar o fósforo sérico em jejum a cada 4 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento. Se o fósforo sérico estiver acima do limite inferior do intervalo de referência para a idade e abaixo de 5 mg/dL, continue o tratamento com a mesma dose<sup>18</sup>.

Em caso de necessidade de aumento de dose<sup>18</sup>:

- Para pacientes com peso inferior a 10 kg, se o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, a dose pode ser aumentada para 1,5 mg/kg, arredondada para o 1 mg mais próximo, administrada a cada duas semanas. Se forem necessários aumentos de dose adicionais, a dose pode ser aumentada para a dose máxima de 2 mg/kg, arredondada para o 1 mg mais próximo, administrada a cada duas semanas. Não fazer ajustes com uma frequência maior do que a cada 4 semanas.

- Para pacientes com peso igual ou superior a 10 kg, se o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, a dose pode ser aumentada gradualmente até aproximadamente 2 mg/kg, administrada a cada duas semanas (dose máxima de 90 mg) de acordo com o seguinte esquema mostrado no Quadro 8:

Quadro 8: Cronograma de dose pediátrica para aumento de dose em etapas para pacientes que pesam mais de 10 kg.

Peso corporal (kg)	Dose de início (mg)	Primeiro aumento de dose (mg)	Segundo aumento de dose (mg)
10-14	10	15	20
15-18	10	20	30
19-31	20	30	40
32-43	30	40	60
44-56	40	60	80
57-68	50	60	90
69-80	60	90	90
81-93	70	90	90
94-105	80	90	90
106 ou maior	90	90	90

Em caso de necessidade de redução da dose<sup>18</sup>:

- Se o fósforo sérico estiver acima de 5 mg/dL, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico em 4 semanas. O paciente deve ter fósforo sérico abaixo da faixa de referência para idade para reiniciar o burosumabe. Quando o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, o tratamento pode ser reiniciado.

- Para pacientes com peso inferior a 10 kg, reinicie burosumabe com 0,5 mg/kg de peso corporal, arredondado para o 1 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas. Para pacientes que pesam 10 kg ou mais, reinicie de acordo com o esquema de doses mostrado no Quadro 9 a seguir:

Quadro 9: Cronograma posológico pediátrico para reinício da terapia para pacientes que pesam mais de 10 kg.

Dose anterior (mg)	Dose de reinício (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

Em caso de perda de dose<sup>18</sup>:

- Se um paciente perder uma dose, retome burosumabe o mais rápido possível na dose prescrita. Para evitar doses perdidas, os tratamentos podem ser administrados 3 dias de cada lado da data de tratamento programada.

Os locais de injeção devem ser alternados com cada injeção administrada em um local anatômico diferente (parte superior dos braços, parte superior das coxas, nádegas ou qualquer quadrante do abdômen) em relação à injeção anterior.

## 5. MONITORAMENTO

Pacientes em tratamento com burosumabe devem passar por avaliações clínicas, bioquímicas e radiológicas periódicas

Em relação ao seguimento clínico, realizar anamnese incluindo avaliação de qualidade de vida, limitação funcional e avaliação de dor, além de aferição de altura, peso, perímetro cefálico, distância intercondilar e intermaleolar a cada 3 meses.

Quanto aos exames laboratoriais, dosar<sup>21</sup>:

- Fósforo sérico:

Mês 1: a cada 2 semanas.

Mês 2-3: a cada 4 semanas.

Depois: conforme apropriado.

- Cálcio, FAL, PTH e creatinina:

Em crianças <2 anos: a cada 3 meses, ou conforme indicado.

Em crianças >2 anos: a cada 6 meses, ou conforme indicado.

- Cálcio, fosfato e creatinina na urina: a cada 3 meses.

E quanto aos exames de imagem, realizar<sup>21</sup>:

- Radiografia de punhos (avaliação de idade óssea), radiografia de joelhos e membros inferiores e ultrassonografia de rins e vias urinárias:

Ano 1: no início do tratamento e a cada 6 meses.

Depois: anualmente.

O tratamento com burosumabe deve ser mantido até o paciente completar 18 anos de idade. Pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo ou em caso de falha ao tratamento com o burosumabe. Nestes casos, os pacientes voltam a fazer o uso do tratamento convencional com reposição de fosfato e calcitriol.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acar, S., Demir, K., & Shi, Y. (2017). Genetic causes of rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 88–105. doi: 10.4274 / jcrpe.2017.s008.
2. Dahir, Kathryn; Roberts, Mary Scott; Krolczyk, Stan; Simmons, Jill H (2020). X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *Journal of the Endocrine Society*, 4(12), bvaa151–. doi:10.1210/jendso/bvaa151
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S, Saúde D de G e I de T e I em. Relatório de recomendação, no 594. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. 2021.
4. Moreira CA, Costa TMRL, Marques JVO, Sylvestre L, Almeida ACR, Maluf EMCP, Borba VZC. Prevalence and clinical characteristics of X-linked hypophosphatemia in Paraná, southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 1;64(6):796-802.
5. Haffner, D., Emma, F., Eastwood, D.M. et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>.
6. Carpenter, TO, Whyte, MP, Imel, EA, Boot, AM, Högl, W., Linlart, A., ... Portale, AA (2018). Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*, 378(21), 1987-1998. doi:10.1056/nejmoa1714641.
7. Murali SK, Andrukhova O, Clinkenbeard EL, White KE, Erben RG. Excessive Osteocytic Fgf23 Secretion Contributes to Pyrophosphate Accumulation and Mineralization Defect in Hyp Mice. *PLoS Biol*. 2016 Apr; 14(4):e1002427a.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. Brasília, 2021.
9. Barros NM, Hoac B, Neves RL, Addison WN, Assis DM, Murshed M, Carmona AK, McKee MD. Proteolytic processing of osteopontin by PHEX and accumulation of osteopontin fragments in Hyp mouse bone, the murine model of X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2013 Mar; 28(3):688-99.
10. Maio, Patrícia et al. X-linked hypophosphatemic rickets: a new mutation. *Brazilian Journal of Nephrology* [online]. 2021, v. 43, n. 2, pp. 279-282. Available from: <<https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0027>>. Epub 04 Sept 2020. ISSN 2175-8239. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0027>.
11. Haffner, D., Emma, F., Eastwood, D. M., Duplan, M. B., Bacchetta, J., Schnabel, D., et al. (2019). Clinical practice recommendations for the diagnosis and

- management of X-linked hypophosphataemia. *Nat. Rev. Nephrol.* 15, 435–455. Doi: 10.1038/s41581-019-0152-5).
12. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.
  13. Colantonio, D. A.; Kyriakopoulou, L.; Chan, M. K.; Daly, C. H.; Brinc, D.; Venner, A. A.; Pasic, M. D.; Armbruster, D.; Adeli, K. (2012). *Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children.* , 58(5), 854–868. doi:10.1373/clinchem.2011.177741.
  14. Chong, WH; Molinolo, AA; Chen, CC; Collins, MT (2011). Tumor-induced osteomalacia. *Endocrine-Related Cancer*, 18(3), R53–R77. doi:10.1530/ERC-11-0006.
  15. Allgrove, J.; Shaw, N.J. (2015). [Endocrine Development] *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents Volume 28 || A Practical Clinical Approach to Paediatric Phosphate Disorders.*, 10.1159/isbn.978-3-318-05467-5(), 134–161. doi:10.1159/000381036.
  16. Schindeler, A., Biggin, A., & Munns, CF (2020). *Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children.* *Frontiers in Endocrinology*, 11. doi:10.3389/fendo.2020.00338.
  17. Imel, EA, Glorieux, FH, Whyte, MP, Munns, CF, Ward, LM, Nilsson, O., ... Portale, AA (2019). *Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial.* *The Lancet.* doi:10.1016/s0140-6736(19)30654-3.
  18. Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda. *Bula do medicamento: Crysvida® (burosumabe).* [Internet]. Anvisa. 2020.
  19. ANVISA. Crysvida (burosumabe) - Novo registro [Internet]. 2019 [https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402618201899/?nomeProduto=crysvida
  20. https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-1-de-19-de-fevereiro-de-2021-304454700#:~:text=1%C2%BA%20Incorporar%20o%20burosumabe%20para,Sistema%20%C3%9Anico%20de%20Sa%C3%BAde%20%2D%20SUS.&text=25%2C%20do%20Decreto%20n%C2%BA%207.646,(cento%20e%20oitenta)%20dias
  21. [www.crysvida.com](http://www.crysvida.com). Acesso em 19 de fevereiro de 2022.