

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**

Amanda Melissa Dias de Freitas

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: ESTUDO DE CASO
FAMILIAR E PERSPECTIVAS DA REABILITAÇÃO**

Governador Valadares

2025

Amanda Melissa Dias de Freitas

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: ESTUDO DE CASO
FAMILIAR E PERSPECTIVAS DA REABILITAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Curso
de Fisioterapia da Universidade
Federal de Juiz de Fora – Campus
Governador Valadares

Orientadora: Profa. Dra. Cibele Velloso Rodrigues

Governador Valadares

2025

**Imprimir na parte inferior, no verso da folha de rosto a ficha disponível
em:**

<http://www.ufjf.br/biblioteca/servicos/usando-a-ficha-catalografica/>

Amanda Melissa Dias de Freitas

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: ESTUDO DE CASO
FAMILIAR E PERSPECTIVAS DA REABILITAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Curso de
Fisioterapia da Universidade Federal
de Juiz de Fora – Campus
Governador Valadares.

Aprovada em 13 de agosto de 2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cibele Velloso Rodrigues

Prof. Dr. Hermann Alecsandro Rodrigues

Prof. Dr. Peterson Marco de Oliveira Andrade

Dedico este trabalho ao meu filho que é minha inspiração para continuar na busca de ser melhor a cada dia, que é o principal motivo de nunca me deixar desistir, apesar de todas as dificuldades que encontrei nessa longa trajetória.

AGRADECIMENTOS

A realização deste Trabalho de Conclusão de Curso representa não apenas o encerramento de uma importante etapa acadêmica, mas também a concretização de um sonho que só foi possível graças ao apoio e incentivo de muitas pessoas especiais.

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, sabedoria e saúde ao longo dessa caminhada.

Aos meus familiares, principalmente ao meu filho que é minha força e inspiração, pelo amor incondicional, paciência e apoio em todos os momentos. Sem vocês, este percurso teria sido muito mais desafiador.

À minha orientadora, Cibele, pela dedicação, orientação e incentivo constante durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua contribuição foi essencial para que eu pudesse transformar dúvidas em aprendizado.

A todos os participantes do meu estudo de caso, que gentilmente contribuíram para a realização deste estudo, deixo minha profunda gratidão pela confiança e colaboração.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade. A cada um, meu muito obrigado!

RESUMO

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (RHLX) é a forma mais comum de raquitismo hereditário com herança dominante atribuída a mutações no gene *PHEX*. Essas mutações resultam em excesso do Fator de Crescimento de Fibroblastos-23 (FGF-23) e subsequente hipofosfatemia decorrente do aumento da excreção urinária de fosfato. A incidência é estimada em 1:20.000 indivíduos. A enfermidade resulta em deformidades ósseas, baixa estatura e outros sintomas clínicos. Esse trabalho objetivou realizar um estudo genealógico de uma família que possui casos documentados da condição e discutir as perspectivas de reabilitação, sobretudo das intervenções fisioterapêuticas. A coleta de dados envolveu entrevistas e análise de registros clínicos e a construção de um heredograma representando as relações familiares e os indivíduos afetados. A entrevista com dois membros da família resultou em um heredograma com 5 gerações, com dois indivíduos afetados pelo RHLX: uma mulher na geração IV e seu filho, o probando na geração V. O laudo clínico da criança foi emitido em 2023 pela equipe médica do Hospital Sarah Kubitschek de Belo Horizonte, Minas Gerais, que indicou deformidades em arco progressivo de membros inferiores, baixa estatura e achados laboratoriais condizentes com RHLX. Como a herança deste tipo de raquitismo é ligada ao X dominante, a mutação patogênica no gene causador, *PHEX*, foi transmitida pela mãe ao probando pois, o risco de uma mulher afetada ter filhos de ambos os sexos afetados é de 50%. Recentes diretrizes internacionais sugerem o acompanhamento desses pacientes por equipes multidisciplinares e a fisioterapia é uma das áreas que pode desempenhar um papel significativo no tratamento, ajudando a melhorar a qualidade de vida durante o processo de reabilitação. No entanto, não identificamos programas específicos dessas práticas terapêuticas no Brasil e verificamos ausência de estudos clínicos controlados, randomizados para validar sua eficácia.

Palavras Chaves: Raquitismo Hipofosfatêmico; Hipofosfatemia ligada ao X; Fisioterapia; Estudo de caso, Raquitismo hereditário, Raquitismo ligado ao X.

ABSTRACT

X-Linked Hypophosphatemic Rickets (RHLX) is the most prevalent hereditary rickets form with a dominant inheritance pattern, attributed to mutations in the *PHEX* gene. These mutations lead to elevated levels of Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) and subsequent phosphate loss. RHLX affects about 1 in 20,000 people. This condition causes persistent hypophosphatemia due to increased urinary phosphate excretion, resulting in skeletal deformities, short stature, and various medical symptoms. The current study aimed to conduct a genealogical analysis of a family with documented cases of RHLX and to discuss the prospects for rehabilitation, especially physical therapy interventions. Data collection involved interviews and clinical records, leading to the construction of a pedigree illustrating family relationships and affected individuals. Interviews with two family members yielded a five-generation pedigree, revealing two affected individuals: a woman in generation IV and her son (the proband) in generation V. The clinical report for the child, issued in 2023 by the medical team at Hospital Sarah Kubitschek in Belo Horizonte, Minas Gerais, indicated progressive bowing of lower limbs, short stature, and laboratory findings consistent with RHLX. Given that this condition follows an X-linked dominant inheritance pattern, the pathogenic mutation in the *PHEX* gene was transmitted from mother to proband, suggesting a 50% risk for affected women to have affected offspring, regardless of sex. Recent international guidelines recommend multidisciplinary follow-ups for these patients, where physical therapy can play a crucial role in treatment and improve rehabilitation quality of life. However, we noted the absence of specific therapeutic guidelines and/or programs in Brazil and a lack of controlled, randomized clinical studies to validate their efficacy.

Keywords: X-Linked Hypophosphatemic Rickets; Hypophosphatemia; Physical Therapy; Case Study; Hereditary Rickets; X-Linked Rickets.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 (A) Probabilidades de filhos quando o pai é afetado pela variante patogênica do gene *PHEX*. (B) probabilidades de filhos quando a mãe é afetada pela variante patogênica do gene *PHEX*.
- Figura 2 Mecanismo de ação do FGF23 no controle da absorção e reabsorção de fosfato.
- Figura 3 Heredograma Familiar
- Figura 4 Fotografia dos membros inferiores do probando D.G.F aos 3 anos de idade mostrando pernas arqueadas
- Figura 5 Imagem radiográfica do joelho e do punho esquerdo do probando
- Quadro 1 Tipos e características gerais dos raquitismos hereditários
- Quadro 2 Principais manifestações clínicas do RHLX, suas abordagens terapêuticas e considerações importantes no manejo da doença.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
AMA	Associação Médica Americana
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial.
FGFR	Receptor do Fator de Crescimento de Fibroblasts (Fibroblast Growth Factor Receptor)
OMIM	Online mendelian inheritance in man
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<i>PHEX</i>	Regulador de fosfato com homologia a endopeptidases no cromossomo X (Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome)
FGF23	Fator de Crescimento Fibroblástico 23 (Fibroblast Growth Factor 23)
RHLX	Raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X
RH	Raquitismo hipofosfatêmico
OMIM	Herança Mendeliana em humano online (Online Mendelian Inheritance in Man)
mRNA	RNA Mensageiro
DMP1	Proteína da Matriz da dentina (Dentin Matrix Protein)
ENPP1	Ectonucleotideo Trifosfato Difosfohidrolase (Ectonucleotide Triphosphate Diphosphohydrolase)
PTH	Paratormônio
NaPi	Co transportador de Sódio/Fosfato
OH	Hidroxivitamina
1,25(OH)2D	1,25-di-hidroxivitamina D
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X	3
2.1	ASPECTOS HISTÓRICOS	3
2.2	EPIDEMIOLOGIA DO RHLX	3
2.3	ASPECTOS GENÉTICOS DO RHLX	4
2.4	FISIOPATOLOGIA DO RHLX	5
2.5	ASPECTOS CLÍNICOS DO RHLX	8
2.6	DIAGNÓSTICO DO RHLX	9
2.7	MANEJO TERAPÊUTICO E REABILITAÇÃO NO RHLX	10
2.8	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	11
3	OBJETIVOS	12
3.1	OBJETIVO GERAL	12
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4	METODOLOGIA	13
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5.1	ESTUDO FAMILIAR DO RHLX	14
5.2	PERFIL CLÍNICO E DE TRATAMENTO DO PROBANDO	16
5.3	ANÁLISE DO HEREDOGRAMA E CÁLCULO DO RISCO DO RHLX NA FAMÍLIA	18
5.4	REABILITAÇÃO E PRÁTICAS FISIOTERAPÊUTICAS	20
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
	APÊNDICE A - Formulário de História da Família	28
	ANEXO I - Laudo médico da criança com RHLX	33
	ANEXO II- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/UFJF	35
	ANEXO III- TCLE	40

1 INTRODUÇÃO

O raquitismo se manifesta como uma condição que afeta os ossos em crescimento de crianças e adolescentes, decorrente da deficiência de cálcio, fosfato e/ou vitamina D, levando a uma mineralização inadequada do tecido ósseo na placa de crescimento e na matriz óssea (Acar, Demir, Shi, 2017). A maior causa de raquitismo no mundo é a deficiência de vitamina D. Os indivíduos com raquitismo podem ser categorizados em dois grupos distintos. O primeiro, conhecido como raquitismo dependente de vitamina D, tem origem em mutações que afetam as enzimas envolvidas na biossíntese da vitamina D ou no receptor dessa vitamina (Miller, 2017). Por outro lado, o segundo grupo refere-se ao raquitismo hipofosfatêmico (RH), que surge devido a uma deficiência na reabsorção tubular renal de fosfato ou ao transporte comprometido, resultado de distúrbios genéticos associados a fosfatoninas ou cotransportadores de fosfato (Bastepe, Juppner, 2008). Existem diferentes formas de raquitismo hipofosfatêmico, elas são diferenciadas pela presença de hipercalciúria, 1,25-di-hidroxitamina D elevada e níveis inapropriadamente normais ou elevados do FGF23. As características clínicas, radiográficas, testes genéticos e modo de herança são capazes de distinguir as diferentes formas de raquitismo hipofosfatêmico hereditário sem hipercalciúria (Tavana et al., 2021).

Nota-se que a área da fisioterapia ainda enfrenta importantes lacunas no tratamento de pacientes com raquitismo hipofosfatêmico, uma condição rara que afeta o metabolismo ósseo e frequentemente resulta em deformidades e limitações funcionais. Existe uma escassez de estudos que abordem especificamente intervenções fisioterapêuticas voltadas para esse distúrbio. Isso torna-se evidente nos principais bancos de dados científicos, dificultando a formulação de protocolos de tratamento baseados em evidências robustas. Além disso, a variedade das manifestações clínicas do raquitismo hipofosfatêmico torna desafiador o desenvolvimento de abordagens terapêuticas padronizadas, destacando a necessidade de mais pesquisas que explorem a eficácia de técnicas fisioterapêuticas na melhoria da qualidade de vida e funcionalidade dos indivíduos com raquitismo.

Quadro 1 - Tipos e características gerais dos raquitismos hereditários

Tipo de Raquitismo	Características gerais
Raquitismo hipofosfatêmico Autossômico recessivo	<ul style="list-style-type: none">• Perda renal de fosfato sem hipercalcúria;• Extremamente raro.
Raquitismo hipofosfatêmico Autossômico dominante	<ul style="list-style-type: none">• Perda renal de fosfato sem hipercalcúria;• O início pode ser tardio; raramente, a perda de fosfato se resolve mais tarde na vida;• A forma ativa da proteína FGF23 é estabilizada, levando à ação prolongada ou aumentada do FGF23• Forma muito mais rara que o RHLX.
Raquitismo hipofosfatêmico com hiperparatireoidismo	<ul style="list-style-type: none">• Hipofosfatemia; nível inadequado de 1,25-di-hidroxitamina D• Hiperparatireoidismo• ↑ alfa-klotho & ↑ FGF23
Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria	<ul style="list-style-type: none">• Hipofosfatemia; hipercalcúria• ↑ 1,25-di-hidroxitamina D• Osteopenia, nefrolitíase/nefrocalcinose proeminente
Raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X (RHLX)	<ul style="list-style-type: none">• Forma mais comum de raquitismo hereditário;• Causado por várias variantes do gene <i>PHEX</i>• ↑ FGF23• Perda renal de fosfato• Hipofosfatemia

Traduzido e modificado de Laurent et al. 2023.

2 RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X

O raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X (RHLX – OMIM # 307800) é a forma mais comum de raquitismo hereditário com perda renal de fosfato e possui uma incidência estimada de 1:20.000 indivíduos (Guyen et al., 2017). Os sintomas clínicos são normalmente desenvolvidos entre o primeiro e o segundo ano de vida, afetando homens e mulheres. Embora as mulheres possam ter um cromossomo X normal, ele pode se tornar inativo, e a portadora da mutação, manifesta em algum grau os sintomas do RHLX (Haffner et al., 2019).

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Os primeiros relatos históricos sobre o RHLX datam de 1937 por Albright e colaboradores que descreveram diversos distúrbios de morfologia e formação de tecido ósseo associados à resistência de vitamina D (Nunes; Lazaretti, 2000). Considerando então essa hipofosfatemia como um marcador relacionado à herança familiar, surge o termo raquitismo hipofosfatêmico resistente à vitamina D (Brasil, 2010). Em 1941, Christiansen descreveu o RHLX como padrão de herança autossômica dominante. Posteriormente, usando a hipofosfatemia como critério fenotípico, foi demonstrado que o raquitismo era ligado ao X dominante. No entanto, encontraram-se achados de algumas mulheres heterozigotas que mostram pouca ou nenhuma evidência de doença óssea, mas que são hipofosfatêmicas, indicando por sua vez que a herança não é autossômica (Nunes; Lazaretti, 2000).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO RHLX

O raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X (RHLX) é a causa mais frequente de raquitismo hipofosfatêmico, representando 90% dos casos familiares e 70% dos casos esporádicos. Esse raquitismo afeta aproximadamente uma em cada 20.000 pessoas na população mundial (Park; Kang, 2023).

2.3 ASPECTOS GENÉTICOS DO RHLX

O raquitismo hipofosfatêmico e osteomalácia são formas herdadas, e são causadas devido ao aumento de FGF23. O raquitismo hipofosfatêmico genético é o mais prevalente. O raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X (RHLX - OMIM # 307800) apresenta penetrância completa e é causado por mutações do gene *PHEX* (phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked). O gene *PHEX* está localizado no cromossomo Xp22.11 e contém 22 exons transcritos em um RNA mensageiro (mRNA) de 2500 pares de bases (Romagnoli et al., 2022). O gene *PHEX* pertence à família de metaloenzimas de zinco envolvidas em diversas doenças como doenças ósseas-renais, artrite, doenças cardiovasculares, Alzheimer, e distúrbios inflamatórios.

O gene *PHEX* codifica uma proteína transmembranar integral simples do tipo II de 749 aminoácidos, e contém o sítio ativo enzimático, três sítios de coordenação de zinco e possui múltiplos sítios de glicosilação e ligações dissulfeto (Sarafrazi, 2021). Esta proteína regula a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). Além do *FGF23* vários outros genes como *DMP1* e *ENPP1*, também estão envolvidos na síntese, sinalização e regulação do FGF23, e suas mutações podem levar a hipofosfatemia (Baroncelli; Mora, 2021).

Até o momento, foram identificadas mais de 800 variantes no gene *PHEX* associadas ao RHLX, conforme dados disponíveis no *Locus Specific Database* (https://grenada.lumc.nl/LSDB_list/lbdb) (Sarafrazi, 2021). A proporção de mulher para homem é de aproximadamente 2:1, e não há transmissão de homem para homem. O teste genético para RHLX está disponível e pode ser usado para diagnóstico diferencial, especialmente quando o padrão de herança não é claro. Entre as mutações reportadas até 2022 destacam-se: 252 eram de sentido trocado (mudança de aminoácido na proteína) ou sem sentido (interrupção prematura da tradução da proteína), 117 de erros de *splicing*, 155 de pequenas deleções, 86 de pequenas inserções ou duplicações, 13 de deleções (Ohata, Ishihara, 2022).

Diagnóstico baseado em análise de DNA detecta uma variante patogênica de *PHEX* em 80-85% dos indivíduos com fenótipo típico de RHLX (Rush et al 2022). Então, em uma proporção significativa de afetados com características clínicas e bioquímicas clássicas de RHLX o diagnóstico falha em detectar a causa molecular.

Devido à característica dominante do gene ligado ao cromossomo X, tanto os homens hemizigotos (genótipo X^RY) quanto as mulheres heterozigotas (genótipo X^RX^r) podem ser afetados por RHLX. Se uma mãe probanda possuir a variante patogênica do gene *PHEX*, ela possuirá 50% de chance de transmitir a variante patogênica para seus descendentes de ambos os sexos. Já se o pai possuir, em seu único cromossomo X herdado da mãe, a variante patogênica do gene *PHEX*, ele transmitirá a variante patogênica do *PHEX* para todas as suas filhas e nenhum de seus filhos (Laurent et al. 2023.). A Figura 1 esquematiza essas probabilidades de herança.

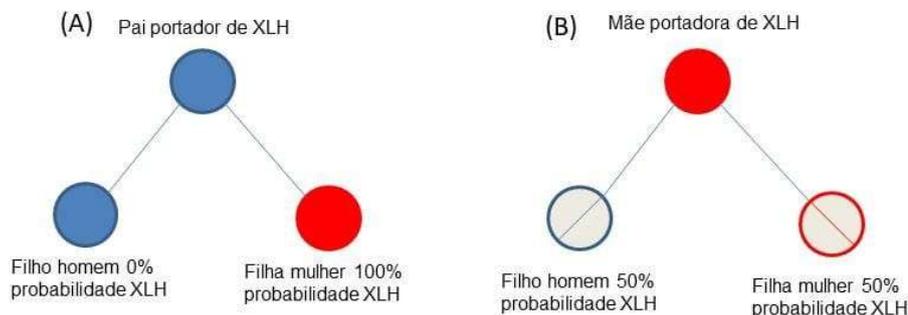


Figura 1(A): probabilidades de filhos quando o pai é afetado pela variante patogênica do gene *PHEX*. (B) probabilidades de filhos quando a mãe é afetada pela variante patogênica do gene *PHEX*.

2.4 FISIOPATOLOGIA DO RHLX

A hipofosfatemia crônica induz raquitismo e osteomalácia. O metabolismo de fosfato é fundamental para o crescimento do esqueleto e sua insuficiência pode causar falha na apoptose dos condrócitos hipertróficos, desorganização da placa de crescimento e atraso na

mineralização da placa de crescimento e da osteóide. A hipofosfatemia prejudica diversos processos celulares, causando disfunção neuromuscular, principalmente quando aguda ou grave (Ackah; Imel, 2022).

A osteomalácia induzida por tumor também é uma forma clinicamente significativa de hipofosfatemia relacionada ao FGF23, e é causada por tumores que produzem FGF23 ectopicamente (Kinoshita; Fukumoto, 2018).

O RHLX é marcado por hipofosfatemia profunda devido ao aumento dos níveis de FGF23. O FGF23 endócrino é um regulador essencial para o manejo de fosfato, e representa o principal elo entre armazenamento de fosfato em tecidos calcificados e manuseio nutricional. Em nível celular, o FGF23 e seu coativador alfa-klotho ligam-se em receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFRs) e regulam o manejo de fosfato por dois mecanismos independentes. No túbulo renal proximal o FGF23 inibe a reabsorção de fosfato pela regulação negativa de cotransportadores de sódio/fosfato do tipo II. No intestino ocorre uma redução indireta de reabsorção exercida pela regulação negativa da atividade da 25 di-hidroxitamina D-1 e pela supressão dos níveis de 1,25(OH)₂D (Raimann, A. et al., 2020; Kinoshita; Fukumoto, 2018).

Em resumo, o FGF23 limita a reabsorção de fosfato renal e diminui a absorção de fosfato intestinal suprimindo os níveis séricos de 1,25-di-hidroxitamina D (1,25(OH)₂D). Os níveis extracelulares de fosfato são regulados pela absorção intestinal e excreção urinária de fosfato. Esse equilíbrio é controlado pelos hormônios FGF23, paratormônio (PTH) e 1,25(OH)₂D. Sendo assim, as duas principais causas de hipofosfatemia crônica são redução de absorção intestinal de fosfato e aumento na excreção renal de fosfato (Kinoshita; Fukumoto, 2018).

Na Figura 2 estão representados os órgãos alvos e ações do FGF23 para manter o equilíbrio de fosfato no organismo. Cerca de 85% do fosfato corporal é armazenado no osso e 15% no espaço intracelular. Menos de 1% do fosfato total está presente no espaço extracelular. Regulam as concentrações de fosfato sérico: a absorção intestinal de fosfato, o manuseio renal de fosfato e uma mudança entre o fosfato no fluido extracelular e aquele no osso ou no espaço intracelular. PTH e FGF23 suprimem a reabsorção tubular proximal de fosfato reduzindo a expressão dos

cotransportadores de sódio/fosfato tipo IIa e IIc (NaPi-IIa, NaPi-IIc). Os níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ são aumentados por PTH e reduzidos por FGF23. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a absorção intestinal de fosfato dependente de sódio aumentando a expressão do cotransportador de sódio/fosfato tipo IIb (NaPi-IIb). A ingestão dietética de fosfato regula a expressão desses cotransportadores de sódio/fosfato tipo II. Os cotransportadores de sódio/fosfato do tipo III, Pit-1 e Pit-2, são amplamente expressos em uma variedade de tipos de células e contribuem para o transporte de fosfato (Kinoshita; Fukumoto, 2018).

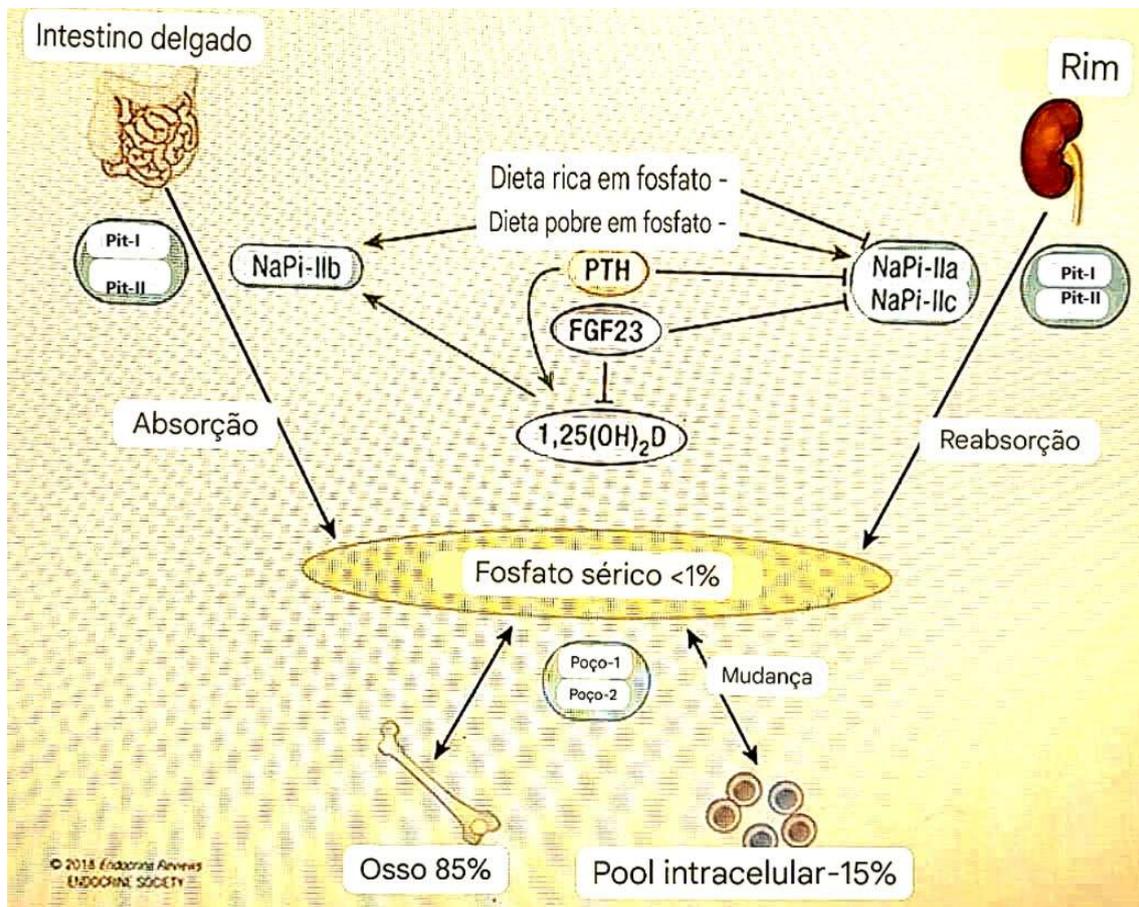


Figura 2. Mecanismo regulador do fosfato sérico por PTH, FGF23 e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. No texto a explicação detalhada dos processos. (Modificado/traduzido de Kinoshita; Fukumoto, 2018).

O fosfato é um substrato importante para o músculo esquelético, e é armazenado em forma de fósforo orgânico (ATP e fosforil creatinina). A

redução de fósforo em animais e seres humanos pode causar efeitos adversos no sistema muscular esquelético, causando fraqueza, rabdomiólise e creatinúria. A hipofosfatemia afeta o sistema muscular esquelético, pois interfere na liberação de cálcio, compromete o potencial transmembrana e a estrutura de mitocôndrias de células musculares esqueléticas. Devido a relação músculo esquelética, o RHLX afeta a função muscular causando dor, fraqueza muscular, cansaço, descondição físico, o que ocasiona em uma mobilidade prejudicada e aumento do risco de quedas e fraturas, resultando em redução na qualidade de vida (Romagnoli et al., 2022).

2.5 ASPECTOS CLÍNICOS DO RHLX

A anormalidade esquelética do raquitismo é resultado da apoptose prejudicada de condrocitos hipertróficos e da mineralização retardada da cartilagem da placa de crescimento. Crianças com raquitismo hipofosfatêmico possuem semelhanças a crianças com raquitismo nutricional, como crescimento reduzido (baixa estatura), deformidades de membros inferiores (geno varo ou geno valgo), rosário raquítico envolvendo junções costocondrais, aumento de punho, joelhos e tornozelos (Ackah; Ime, 2022).

As complicações mais graves que podem ocorrer em pessoas com RHLX são: craniossinostose, perda auditiva, deformidades ósseas progressivas, lesões dentárias e periodontais recorrentes e sofrimento psicossocial. Os afetados pela doença podem apresentar manifestações clínicas de leves deformidades ósseas nos membros inferiores ou deformidades graves. As deformidades podem levar a atraso no desenvolvimento motor e de marcha. As principais queixas relatadas por esses pacientes são dores osteoarticulares crônicas, fraqueza muscular, redução da tolerância ao exercício, fadiga, perda da produtividade, menor qualidade de vida, depressão e privação socioeconômica (Laurent et al., 2021, Baroncelli; Mora, 2021; Ackah; Imel, 2022).

Em adultos a hipofosfatemia crônica causa osteomalácia com dor musculoesquelética e fraqueza, envolvendo principalmente os membros inferiores e mobilidade prejudicada. A dor óssea pode acompanhar fraturas ou

pseudo fraturas por insuficiência aguda ou crônica (Ackah; Imel, 2022, Skrinar, A. et al, 2019).

As disfunções musculares esqueléticas ocorrem devido à relação entre os ossos e músculos esqueléticos. Esta ligação é fundamental para a carga mecânica e atividade física. Alguns fatores associados aos músculos esqueléticos em adultos são: sintomas de dor, fraqueza muscular, rigidez articular, entesopatia, fadiga, descondicionamento físico, mobilidade prejudicada, aumento de quedas e riscos de fraturas, que podem levar a redução na qualidade de vida dos indivíduos com RHLX. Estes sintomas são relatados frequentemente pelos pacientes na clínica médica (Romagnoli et al., 2022, Haffner et al., 2019). Algumas evidências demonstraram que a baixa função muscular no RHLX pode ser atribuída a alterações na composição do músculo esquelético. Evidências indicam que devido à infiltração de gordura intra e intermuscular ocorre a redução da força e da qualidade muscular (Romagnoli et al., 2022).

Pesquisa que avaliou a intensidade da dor e incapacidade em pacientes com RHLX e sua interferência na vida cotidiana mostrou que as dores são ocorrências comuns tanto em adultos (63%) quanto em crianças (60%). Por outro lado, a fraqueza muscular foi declarada por 30% das crianças e 60% dos adultos. Esses eventos estão associados às limitações físicas características da deficiência RHLX (Skrinar et al, 2019).

2.6 DIAGNÓSTICO DO RHLX

O RHLX tem um diagnóstico diferencial e amplo nas combinações de suas características clínicas. Geralmente o diagnóstico de RHLX é realizado por um médico pediatra ou endocrinologista pediátrico. Após o diagnóstico é necessário o acompanhamento médico para monitorar o desenvolvimento da doença e eficácia do tratamento proposto. O diagnóstico pode ser composto por exames radiológicos, achados bioquímicos, teste genético e risco genético familiar (Baroncelli e Mora, 2021). Em casos não familiares de hipofosfatemia, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de raquitismo hipofosfatêmico induzido por tumor (Laurent et al., 2021). Os exames radiológicos são

extremamente importantes, pois com eles é possível identificar as placas de crescimento anormais com metáfises alargadas e desgastadas. Com a radiografia também é possível estimar a gravidade da doença pelo método de pontuação (Rickets Severity Score, RSS) baseado no grau de desgaste metafisário, concavidade e proporção da placa de crescimento afetada no punho, joelho e tornozelo (Baroncelli e Mora, 2021).

2.7 MANEJO TERAPÊUTICO E REABILITAÇÃO NO RHLX

O tratamento médico convencional é baseado em terapia medicamentosa via oral de sais inorgânicos de fosfato associados a análogos ativos da vitamina D, como calcitriol ou alfacalcidol (Brasil, 2021). Alguns dados demonstram que o tratamento convencional quando iniciado na primeira infância levam a bons resultados, porém sem uma normalização completa do desenvolvimento esquelético (Baroncelli e Mora, 2021).

Em 2018, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concedeu autorização condicional de comercialização do medicamento injetável Burosumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal humano, que se liga e inibe a atividade biológica do FGF 23 restaurando a reabsorção renal de fosfato e aumentando a concentração sérica da vitamina D. O uso desse medicamento é recomendado em pacientes maiores de um ano com o esqueleto em crescimento. O tratamento com Burosumabe tem demonstrado resultados superiores em comparação ao tratamento convencional. Estudos mostraram que o Burosumabe é eficaz na normalização dos níveis séricos de fosfato, na promoção da consolidação de fraturas e na melhoria significativa da dor e incapacidade associadas ao RHLX (Mughal et al., 2023). Além disso, os estudos destacam a segurança do Burosumabe, com poucos efeitos colaterais relatados. Esses resultados sugerem que o Burosumabe tem um perfil benefício/risco positivo para adultos com RHLX, oferecendo uma alternativa promissora ao tratamento convencional com vitamina D e fosfato (Lafageproust, 2022, Mughal et al., 2023).

Também existe a possibilidade dos tratamentos realizados por intervenções cirúrgicas. Os tratamentos cirúrgicos utilizam técnicas

hemiepifisiodese ou osteotomia corretiva em casos mais graves (Baroncelli e Mora, 2021).

As recentes diretrizes internacionais sugerem o acompanhamento de pacientes com RHLX por equipes multidisciplinares. Essa equipe multidisciplinar pode ser composta por um especialista em doenças ósseas metabólicas, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos, dentistas e terapeutas ocupacionais (Haffner et al., 2019, Laurent et al., 2021). O processo de reabilitação fisioterapêutica se faz necessário após intervenções cirúrgicas. A fisioterapia é recomendada principalmente para pacientes que passaram por cirurgia ortopédica. Algumas atividades fisioterapêuticas personalizadas têm como objetivo reduzir dores osteoarticulares e musculares, visando facilitar movimentos (Baroncelli; Mora, 2021). Em casos mais graves de incapacitação e comprometimento funcional, é necessária reabilitação multidisciplinar realizada em hospitais ou centros de reabilitação (Laurent et al., 2021).

2.8 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Justifica-se a realização desse trabalho para conhecer o padrão de herança, calcular o risco de recorrência do RHLX numa família com membros afetados e enfatizar a importância da atuação fisioterapêutica no acompanhamento e tratamento dos indivíduos. Queremos mostrar que tanto o diagnóstico, o conhecimento da herança e risco de recorrência a partir da história familiar quanto o tratamento adequado podem contribuir para melhorar as intervenções terapêuticas e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos indivíduos com RHLX e seus familiares com a redução de possíveis complicações da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Conduzir estudo de caso em uma família com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e relatar as possíveis atuações do profissional de fisioterapia na condução do tratamento.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entrevistar e coletar a história familiar de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X previamente diagnosticado em uma família.
- Desenhar o heredograma da família baseado na história familiar
- Calcular risco de novos casos de RHLX na família.
- Discutir a atuação do profissional fisioterapeuta em relação ao raquitismo.

4 METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora sob número 80324524.8.0000.5147 parecer nº6.917.761 (anexo II). Os membros da família entrevistados foram esclarecidos sobre as condutas do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo III).

Estudo familiar do RHLX: Uma família que apresenta casos diagnosticados de RHLX foi selecionada para a coleta de informações. A história familiar foi coletada a partir de dois membros da família entrevistados, maiores de idade, que concordaram em fornecer informações a respeito do distúrbio e tinham conhecimento de dados pessoais (nome, sexo, data de nascimento e/ou óbito) e grau de parentesco e outras informações como óbitos, aborto da maioria dos membros. Cinco gerações foram incluídas no heredograma. A entrevista seguiu as orientações da Associação Médica Americana (AMA; https://www.ama-assn.org/system/files/2018-10/adult_history.pdf) guiada por um roteiro semiestruturado (apêndice A). A entrevista foi confidencial e realizada presencialmente. A História familiar foi convertida em um heredograma contendo as relações de parentesco e indivíduos afetados pelo RHLX. O heredograma contém as siglas em letras maiúsculas da primeira letra do nome e do(s) sobrenome(s), sexo indicado por símbolos e idade. Os símbolos do heredograma foram adotados conforme nomenclatura padronizada. Para desenhar o heredograma utilizou-se da ferramenta PowerPoint. Com base nos prováveis genótipos, o risco de novos casos de RHLX na família foi calculado.

Os fenótipos clínicos dos dois membros diagnosticados com RHLX foram também registrados. Para um membro da família com RHLX (aqui denominado probando) foram analisados laudos de resultados laboratoriais ou radiográficos emitidos por profissionais médicos do Hospital Sarah Kubitschek da uniidade de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Relato das práticas de fisioterapia em relação ao raquitismo: para relatar quais as práticas fisioterápicas realizadas no(s) membro(s) da família foram

feitas perguntas diretas ao(s) membro(s) da família e analisados pedidos e/ou laudos médicos com possível indicação do tratamento.

Critérios de inclusão:

Para o estudo familiar do RHLX foram entrevistados dois representantes da família que apresentaram casos de RHLX. Estes membros que forneceram os dados familiares possuíam idade superior a 18 anos.

Critérios de exclusão:

Para a entrevista familiar foram excluídas pessoas com reduzida capacidade cognitiva.

Metodologia de análise de dados

Inicialmente, foram determinados os prováveis genótipos dos membros do heredograma, incluindo pessoas com ou sem RHLX. Para cálculo do risco de recorrência da RHLX na família avaliada foi aplicado o teorema de Bayes usado para determinar a probabilidade de um evento acontecer em função de outro que já ocorreu anteriormente.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO FAMILIAR DO RHLX

D.A (referência no heredograma III.3) foi um dos membros da família entrevistado, tem atualmente 48 anos, não é afetada pelo RHLX não apresentando sinais clínicos ou laboratoriais, filha de G.D (II.5) falecida aos 72 anos das consequências de um câncer de pulmão e de D.R (II.4) falecido aos 83 anos por causas naturais. D.A relata que D.R tinha baixa estatura (menor que 160 cm) sendo inclusive mais baixo que ela e sua esposa/mãe G.D. D.A possui 6 irmãos biológicos sendo 5 do sexo masculino e um feminino além de um irmão adotivo P.R (III.1) que faleceu aos 66 anos por complicações de um

câncer hepático. Os irmãos biológicos de D.A são L.R (III.2), CR (III.3) e F.R (III.4) todos do sexo masculino e não possuem filhos bem como não apresentam sintomas do distúrbio estudado; S.R (III.5) com 54 anos e tem 2 filhos [um homem H.R (IV.3) de 32 anos e uma mulher R.R (IV.4) 30 anos não afetados por raquitismo]; D.R (III.6). 52 anos com 3 filhos [representados resumidamente no heredograma (IV.5) com idades entre 16 e 22 anos e não afetados pelo RHLX]; a irmã de D.A, C.D (IV.7)] tem 49 anos e possui 3 filhos [um homem T.D (IV. 6) de 30 anos e duas mulheres de 20 anos e 15 anos (IV.7)]. D.A é mãe de duas filhas da primeira união com A.P (III.8) e um menino (N.D.F IV.13 com 13 anos que apresenta persistente baixa dosagem de vitamina D desde a infância) resultado da união com o atual marido E.H.F. (III.10). As filhas de D.A são: An.F (IV.9) com 30 anos, mãe de dois meninos [P.H.S (V.1) de 15 anos e E.D.E (V.2) com um ano que não apresentam manifestação de RHLX]; e Am.F (IV.10) atualmente com 29 anos de idade, mãe de um menino D.G. (V.3) de 3 anos, (aqui denominado probando) ambos diagnosticados com RHLX. Os avós maternos de D.A são F.F.P e D.D (não representados no heredograma) e seus avós paternos são J.R.A (I.1) e F.M.P (I.2). Segundo o relato de D.A, sua avó paterna F.M.P possuía baixa estatura, apresentava arqueamento das pernas bem evidentes (geno varo) com deformidades ósseas e se queixava de dores nas pernas. Ela faleceu de causas desconhecidas.

O outro entrevistado foi o avô do probando, atualmente com 55 anos, e pai de Am.F diagnosticada com RHLX, aqui denominado A.P. (III.8). Sua família não está representada no heredograma, mas a seguir o relato dos parentes de A.P: filho de S.X, 81 anos, e A.P.F falecido aos 81 anos (enfarte agudo do miocárdio). A.P. Possui 5 irmãos, sendo 2 homens: G.F 52 anos com 2 filhas B.A.F 30 anos e B.A.F 28 anos e W.F com 47 anos, pai de uma filha M.E.F 15 anos; as três irmãs de A.P. são: V.R 61 anos com 3 filhos (2 homens E.B.F 40 anos, E.B.F 37 anos e 1 mulher K.B.M 30 anos); V.N 52 anos (um filho K.K.F 35 anos e M.F 50 anos com 2 filhos: K.F 16 anos e uma mulher K.F 30 anos). A.P quando questionado sobre casos de RHLX na família ou sintomas associados ao distúrbio diz não se lembrar de nenhum caso.

Na figura 3 o heredograma representa as relações familiares e os indivíduos com RHLX.

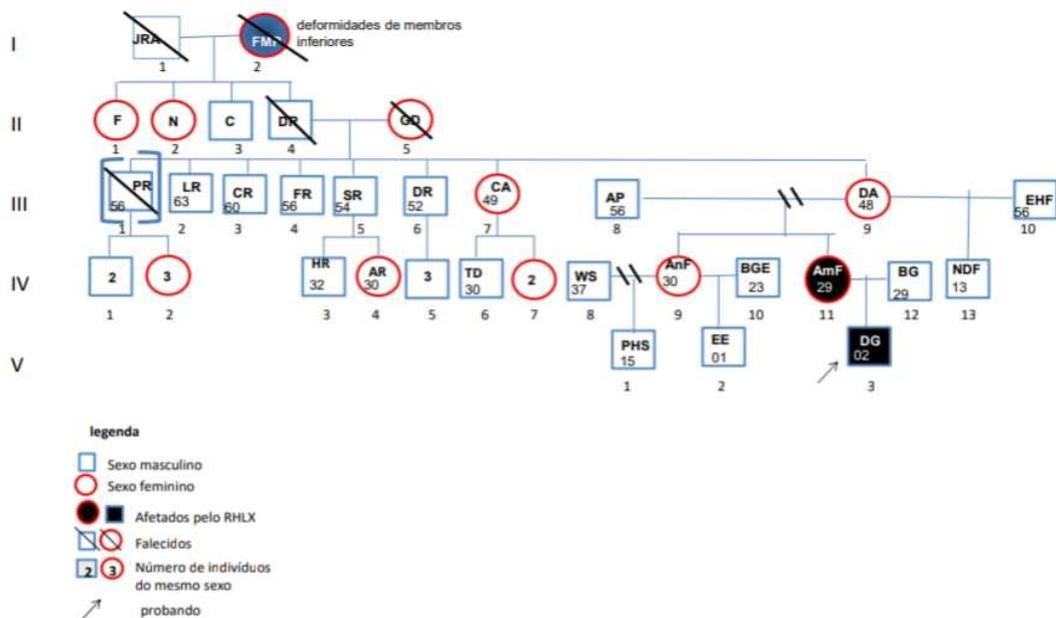


Figura 3 – Heredograma Familiar representando 5 gerações de uma família com dois casos de RHLX. Fonte: próprio autor.

5.2 PERFIL CLÍNICO E DE TRATAMENTO DO PROBANDO

D.G., criança do sexo masculino atualmente com 3 anos de idade, com histórico familiar de RHLX, foi diagnosticada no ano de 2023 pela equipe médica da Unidade da Rede Sarah Kubitschek na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. A mãe (Am.F) atualmente com 29 anos de idade também possui diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X realizado em 12/05/2001. Não foi realizado teste molecular para identificar mutação patogênica no probando ou em sua mãe.

Segundo laudo da equipe médica (anexo I), a criança D.G apresentava baixa estatura para idade e no exame físico foram observadas deformidades em membros inferiores, caracterizadas como *genu varo* bilateral e alargamento metafisário difuso (Figura 4). Os primeiros exames laboratoriais realizados no mês de março de 2023 demonstraram dosagem de fósforo sérico muito abaixo do valor de referência (2,8 mg/L). Exames complementares realizados em

agosto do mesmo ano apresentaram elevação de fosfatase alcalina e do PTH; dosagens de cálcio, creatinina, magnésio e vitamina D normais. Raios X dos membros inferiores e da coluna mostravam sinais radiográficos clássicos e acentuados de raquitismo não tratado (Figura 5).

Atualmente, o probando faz tratamento convencional com uso de fórmula de fósforo 125 mg ingeridas a cada 4 horas e calcitriol 0,25 microgramas ingeridos a cada 12 horas. A cada três meses são realizados acompanhamento médico, exames laboratoriais e controle radiográfico, e ajustes nas dosagens dos medicamentos conforme a necessidade do paciente. Os médicos não encaminharam a criança para fisioterapia.



Figura 4: Fotografia dos membros inferiores do probando D.G.F aos 3 anos de idade mostrando pernas arqueadas (foto cedida pela mãe Am.F).

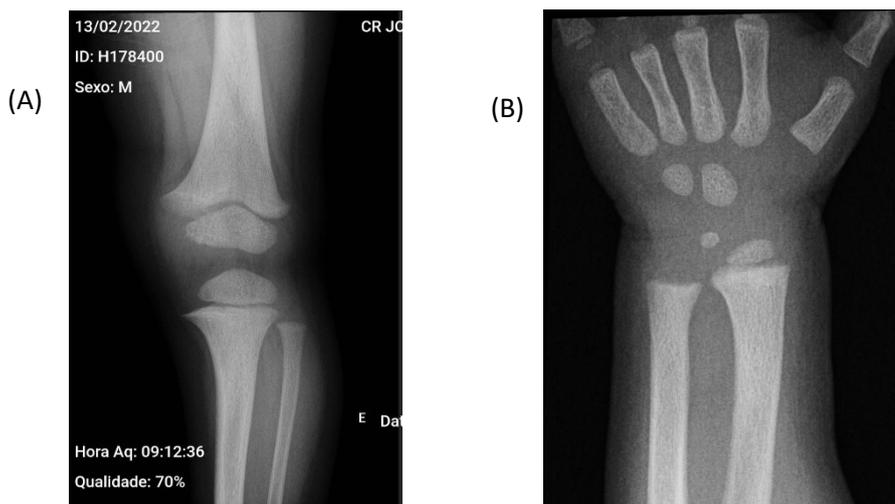


Figura 5: Imagens radiográficas (A) joelho esquerdo do probando D.G mostrando alargamento das metáfises do fêmur distal, bem como da tíbia e fíbula proximal. Demais estruturas ósseas de morfologia e textura normais; espaços articulares preservados. Partes moles sem alterações radiográficas. (B) punho esquerdo mostrando leve alargamento e irregularidades das metáfises distais da ulna e rádio. Demais estruturas ósseas de morfologia e textura normais. Espaços articulares preservados. Partes moles sem alterações radiográficas. (imagens cedidas pela mãe Am.F).

5.3 ANÁLISE DO HEREDOGRAMA E CÁLCULO DO RISCO DO RHLX NA FAMILIA

O heredograma foi analisado segundo os critérios de herança ligada ao X dominante (uma vez que a família apresenta casos de RHLX), caracterizada por:

- Mulheres com RHLX (genótipo mais frequente $X^R X^r$) têm 50% de chance de transmitir o alelo mutado (X^R) para cada filho, independentemente do sexo.
- Mulheres heterozigóticas ($X^R X^r$) podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas variáveis devido à inativação do X.
- Homens com RHLX (genótipo $X^R Y$) sempre transmitem o alelo mutado somente para suas filhas, pois o filho homem herda apenas o cromossomo Y.

A genealogia apresentada abrange cinco gerações, com dois indivíduos diagnosticados com RHLX : um na geração IV (mãe Am.F) e outro na geração V (filho D.G). O padrão de herança é compatível com transmissão ligada ao X dominante, sendo observadas características típicas como:

- Presença de deformidades ósseas em membros inferiores de ambos afetados e exames laboratoriais e radiográficos condizentes com RHLX.
- Indivíduo do sexo masculino filho de mãe com RHLX (Am.F) na linhagem, reforçando a hipótese de herança dominante ligada ao X.

No entanto, a história familiar da mãe com RHLX (Am.F) não relata outros casos em gerações anteriores e nem em seus pais. Tanto a mãe de Am.F, (D.A) bem como o pai (A.P) que foram entrevistados não apresentaram nenhum sinal típico de RHLX sem alterações em exames radiográficos e laboratoriais condizentes. Há apenas o relato de D.A que afirma que sua avó paterna (F.M.P) apresentava sinais de deformidades de membros inferiores, muito semelhantes a Am.F. Dessa forma, poderíamos propor duas hipóteses dadas as características genéticas do RHLX:

1. A bisavó (I.2) de Am.F apresentava um dos cromossomos X com mutação e tinha fenótipos clínicos de RHLX; ela pode ter transmitido o cromossomo X alterado para seu filho D.R (II.4) cujas condições clínicas D.A não consegue se recordar, mas afirma que tinha baixa estatura significativa. D.A pode ter herdado esse X mutante de seu pai D.R e devido à inativação do X (pouco provável porque no RHLX há penetrância completa) ou subdiagnóstico não apresenta sinais típicos do RHLX. Porém, D.A transmitiu essa mutação à sua filha Am.F que apresentava os sintomas do distúrbio e essa transmitiu a seu filho, probando (D.G). Além disso, o filho do sexo masculino de D.A, meio-irmão de Am.F, é diagnosticado com deficiência de vitamina D desde a infância e faz uso do suplemento. D.A faz relato que a criança apresentou momentos de dificuldade para locomover, mas não apresenta alterações esqueléticas nos membros inferiores.
2. A ausência de casos de RHLX nas gerações I, II e III pode indicar que na mãe D.A ou no pai A.P ocorreu mutação nova na gametogênese (na linhagem germinativa) ou mutação nova pós-zigótica em Am.F gerando um cromossomo X com variante patogênica no gene *PHEX* e esse cromossomo X alterado foi transmitido ao probando D.G. Exclui-se a possibilidade de o pai ser afetado pelo RHLX uma vez que não apresenta nenhum sintoma e sua filha An.F, a irmã de Am.F, não é sintomática. Porém, não se exclui a mutação nova com mosaicismos na linhagem germinativa do pai de Am.F e avó do probando. O fato de An.F ter um filho do sexo masculino sem RHLX exclui a possibilidade dela ser heterozigota assintomática devido à inativação do cromossomo X com a mutação.

Mutações no gene *PHEX* foram encontradas em 87% dos casos familiares e em 72% dos casos esporádicos como resultado de eventos mutacionais *de novo* (mutação nova) (Laurent et al., 2012; Li et al., 2016) incluindo casos de mutação nova em mosaicismos somáticos (Weng et al., 2016).

Aplicamos o teorema de Bayes, cujo princípio estatístico calcula a probabilidade de um evento com base em conhecimentos prévios, para deduzir o risco de outros filhos afetados de Am.F e D.G.

Levando em conta Am.F, uma mulher portadora da mutação (genótipo $X^R X^r$) e sintomática, existe uma chance de 50% de que cada um de seus filhos receba o cromossomo X com a mutação X^R , independentemente do seu sexo. Isso acontece porque, durante a segregação na meiose, um dos cromossomos X da mãe é transmitido aleatoriamente para cada um dos seus descendentes.

Em contrapartida, D.G, um indivíduo com RHLX (genótipo $X^R Y$), transmite apenas seu cromossomo X^R para as filhas e o cromossomo Y para os filhos. Assim, todas as filhas herdarão a condição (100%), enquanto nenhum dos filhos do sexo masculino terá RHLX (0%).

A avaliação probabilística demonstra que a taxa de indivíduos impactados por geração é compatível com a herança dominante associada ao cromossomo X, possibilitando a previsão do risco genético em consultas de orientação familiar. Esses dados são fundamentais para decisões relacionadas à triagem genética, planejamento de reprodução e intervenções terapêuticas precoces. Estudos moleculares, como sequenciamento genético do gene *PHEX*, poderiam confirmar a mutação responsável pela condição nesta família, permitindo aconselhamento genético e estratégias terapêuticas mais precisas para os indivíduos com a condição e indivíduos em risco de transmitir para seus filhos.

5.4 REABILITAÇÃO E PRÁTICAS FISIOTERAPÊUTICAS

O questionamento sobre a reabilitação e práticas de fisioterapia foi realizado a partir das experiências da mãe Am.F do probando e compilados em um texto descritivo, com discussão e comparação com dados da literatura vigentes.

Segundo relato pessoal de Am.F diagnosticada com RHLX e mãe do probando, não foi indicado nenhuma intervenção fisioterapêutica para o filho D.G. Segundo o médico responsável pelo acompanhamento do tratamento,

D.G. apenas precisaria passar por intervenções fisioterapêuticas caso viesse a submeter a cirurgia ortopédica. Am.F relatou que, ao longo de seu acompanhamento médico durante 15 anos, também não teve nenhuma indicação de acompanhamento fisioterapêutico, embora tivesse dificuldade na marcha, fraqueza muscular e dores articulares.

As recomendações seguidas pela fisioterapia são de tratamentos semelhantes para indivíduos com osteoartrite de joelho e quadril (Haffner et al., 2019). A fisioterapia juntamente com o exercício físico, podem proporcionar melhora da função física, da aptidão, da força muscular e da mobilidade, redução da rigidez articular, alívio das dores na coluna e membros inferiores, fornecer estabilidade do core e aumentar a amplitude articular, que são incapacidades relacionadas ao RHLX (Laurent et al., 2021, Haffner et al., 2019). Os exercícios terapêuticos podem consistir em treinamento de resistência, como natação, yoga, pilates, dança etc. (Laurent et al., 2021). O Quadro 2 descreve as principais manifestações clínicas do RHLX, suas abordagens terapêuticas e considerações importantes no manejo da doença. O Quadro destaca a complexidade do manejo do RHLX, evidenciando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para otimizar a qualidade de vida dos pacientes. A compreensão dessas manifestações e seus tratamentos é essencial para o aprimoramento do cuidado clínico e o desenvolvimento de novas terapias.

Quadro 2 - Principais manifestações clínicas do RHLX, suas abordagens terapêuticas e considerações importantes no manejo da doença.

Manifestação/pontos críticos	Tratamento	Considerações/Outros
Craniossinostose	Encaminhamento imediato para um especialista em cirurgia craniofacial quando identificadas anormalidades na forma da cabeça.	

Manifestação/pontos críticos	Tratamento	Considerações/Outros
Curvatura e torção dos membros inferiores	“Crescimento guiado” usando grampeamento ou inserção de placa em crianças pré-púberes antes do pico de crescimento (geralmente com menos de 10 anos de idade).	Considerado um método minimamente invasivo de hemiepifisiodese reversível. Nota: O risco desse procedimento é interromper o crescimento precocemente.
	Tratamento cirúrgico pode ser utilizado em crianças mais velhas e adultos com desalinhamento.	Os tratamentos podem incluir osteogênese por distração (incluindo cirurgia de Ilizarov) por fixação externa e correção por fixação externa com haste intramedular,
	Não há ensaios clínicos controlados sobre as várias técnicas cirúrgicas; a literatura consiste apenas em séries de casos.	Complicações da cirurgia ortopédica são comuns.
Doença articular degenerativa	Artroplastia total do quadril ou joelho, conforme necessário.	
Dor musculoesquelética	Avaliação das causas subjacentes (ex.: osteoartrite, fraturas por insuficiência, osteófitos).	Reabilitação, fisioterapia, analgésicos (paracetamol/acetaminofeno, anti-inflamatórios não esteroides e/ou opioides conforme as práticas padrão da medicina da dor).
Hiperparatireoidismo	Terapia Direcionada (anticorpo monoclonal; suplementação com fosfato e vitamina D).	Se identificado hiperparatireoidismo terciário, a avaliação cirúrgica (paratireoidectomia com ou sem reimplante autólogo) é indicada.
		A síndrome do osso faminto com hipocalcemia profunda é um efeito colateral comum após a paratireoidectomia em pacientes com RHLX.
Abscessos dentários	Boa higiene oral com uso de fio dental, atendimento odontológico regular e tratamentos com flúor.	Selantes de fóssulas e fissuras.
		O uso de selantes de fóssulas e fissuras ainda não foi bem estudado.
	O tratamento em adultos com fosfato e análogos ativos da vitamina D pode reduzir a gravidade da doença dentária.	Em crianças, o Burosumabe foi associado a menos abscessos dentários em comparação com o tratamento com fosfato e análogos ativos da vitamina D.
Perda auditiva neurossensorial	Tratamento convencional.	

Manifestação/pontos críticos	Tratamento	Considerações/Outros
Aspectos psicossociais/ Qualidade de vida	Educação sobre RHLX, suporte psicossocial, encaminhamento para organizações de apoio a pacientes com RHLX.	Considerar aconselhamento dietético.
		Considerar colaboração com médicos escolares ou do trabalho.
		↑ risco de hipertensão arterial, obesidade e síndrome metabólica.
		Manejo de comorbidades cardiovasculares conforme prática padrão.
Fadiga	Considerar tratamento com medicina física e reabilitação.	Analgésicos conforme necessário.
		Considerar estudos do sono para suspeita de apneia central ou obstrutiva do sono.

(modificado/traduzido de Laurent et al., 2023 com uso de IA – ChatGpt)

No Brasil, no ano de 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Raquitismo e da Osteomalácia (Brasil, 2021) destacando dentre outros pontos que os “profissionais da saúde envolvidos na assistência e gerenciamento desses pacientes na atenção primária e na atenção especializada, como médicos de família e comunidade, pediatras, endocrinologistas, nefrologistas, geneticistas, nutricionistas, fisioterapeutas, dentistas, ortopedistas e outros profissionais da saúde que participam desse acompanhamento, além de gestores em saúde pública e privada, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses”. No PCDT, a CONITEC relata algumas diretrizes de tratamentos fisioterapêuticos para pacientes com RHLX, mas não específicos. Neste documento orienta-se incluir exercícios e fisioterapia com objetivo de prevenir ou reduzir a fraqueza muscular, as dores nas costas e nas articulações, a rigidez e a mobilidade limitada, visando a força muscular, estabilidade central, amplitude articular e mobilidade geral. Embora as intervenções fisioterapêuticas devam ser individualizadas não existem protocolos fisioterapêuticos específicos para o RHLX no Brasil. A explicação para isso pode estar na raridade de casos deste tipo de raquitismo, no

desconhecimento da doença por parte de educadores e profissionais da Fisioterapia e na carência de estudos controlados, randomizados de programas de intervenção fisioterapêutica envolvendo os pacientes com RHLX. A fisioterapia pode desempenhar um papel importante na facilitação da aquisição de habilidades de desenvolvimento, na melhoria da qualidade do movimento, na redução da dor, desenvolvimento musculoesquelético e recuperação de lesões. Os programas de reabilitação fisioterapêuticas podem ser personalizados de acordo com as necessidades específicas de cada paciente, o que pode melhorar o processo de recuperação e prevenir novas lesões.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O presente estudo, que envolveu uma família com membros afetados, reforça a compreensão da herança dominante ligada ao X do RHLX, evidenciando a importância do diagnóstico precoce para otimização do manejo clínico e terapêutico da doença. A análise do heredograma permitiu confirmar o padrão de herança e realizar o cálculo de risco, para que a família compreenda melhor os riscos e as implicações da condição.

Além disso, o estudo destaca a importância do acompanhamento multidisciplinar para pacientes com RHLX incluindo a fisioterapia que pode desempenhar um papel significativo na melhoria da qualidade de vida durante o processo de reabilitação. Adicionalmente, o trabalho aponta a ausência de diretrizes específicas de práticas fisioterapêuticas no Brasil e a falta de estudos clínicos controlados e randomizados para validar sua eficácia.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACAR, S.; DEMIR, K.; SHI, Y. Genetic causes of rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, v. 9, supl. 2, p. 88-105, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5790329/>.
- ACKAH, S. A.; IMEL, E. A. Approach to Hypophosphatemic Rickets. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 1, p. 209-220, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9759174/>.
- BARONCELLI, G. I. et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11066174/>.
- BARONCELLI, G. I.; MORA, S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Frontiers in Endocrinology: Pediatric Endocrinology*, v. 12, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8378329/>.
- BASTEPE, M.; JÜPPNER, H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 9, p. 171-180, 2008. Epub 2008 Mar 26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18365315/>.
- BECK-NIELSEN, S. S. et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *European Journal of Endocrinology*, v. 160, n. 3, p. 491–497, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095780/>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 209, de 23 de abril de 2010**. Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0209_23_04_2010.html.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **CONITEC**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20211028_relatorio_pcddo_raquitismo_e_osteomalacia_cp85.pdf.
- GUVEN, A. et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *Clinical Endocrinology*, v. 87, n. 1, p. 103–112, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13347>.
- HAFFNER, D. et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nature Reviews Nephrology*, v.

15, n. 7, p. 435–455, 2019. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7136170/>.

HAFFNER, D. et al. Rickets guidance: part I—diagnostic workup. *Pediatric Nephrology*, v. 37, n. 9, p. 2013–2036, 2021. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9307538/>.

KANAMALLA, K. et al. An Evidence-based Physical Therapy Prescription for Adults With X-linked Hypophosphatemia. *Journal of the Endocrine Society*, v. 6, n. 8, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35795809/>.

KINOSHITA, Y.; FUKUMOTO, S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 3, p. 274–291, 2018. Disponível em:

<https://academic.oup.com/edrv/article/39/3/274/4825438>.

LAFAGE-PROUST, M. H. What are the benefits of the anti-FGF23 antibody burosumab on the manifestations of X-linked hypophosphatemia in adults in comparison with conventional therapy? A review. *Therapeutic Advances in Rare Disease*, v. 3, p. 263300402210747, 2022. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10032432/>.

LAURENT, M. R. et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 2021. Disponível em: [\[\[https://pmc.ncbi\]](https://pmc.ncbi)

LAURENT, M. R.; HARVENGT, P.; MORTIER, G. R.; BÖCKENHAUER, D. X-Linked Hypophosphatemia. *GeneReviews*®. 2023. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>.

LI, S. S.; GU, J. M.; YU, W. J.; HE, J. W.; FU, W. Z.; ZHANG, Z. L. Seven novel and six de novo PHEX gene mutations in patients with hypophosphatemic rickets. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 38, p. 1703–1714, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5117772/>

MAIO, P. et al. X-linked hypophosphatemic rickets: a new mutation. *Brazilian Journal of Nephrology*. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0027>.

MUGHAL, M. Z. et al. Burosumab for X-linked hypophosphatemia in children and adolescents: Opinion based on early experience in seven European countries. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 13, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1034580>

NUNES, A. B.; LAZARETTI-CASTRO, M. Raquitismo hipofosfatêmico: da clínica à genética molecular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 44, p. 125–132, 2000. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abem/a/MypStCgcDqqtfg5VppCSHdp/>.

OHATA, Y.; ISHIHARA, Y. Pathogenic Variants of the PHEX Gene. *Endocrines*, v. 3, n. 3, p. 498–511, 2022. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2673-396X/3/3/40>

PARK, E.; KANG, H. G. X-linked hypophosphatemic rickets: from diagnosis to management. **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 67, n. 1, p. 17–25, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10764665/>.

ROMAGNOLI, C.; IANTOMASI, T.; BRANDI, M. L. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. **Genes**, v. 13, n. 12, 2415, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9778127/>.

RUSH, E. T. et al. Molecular Diagnoses of X-Linked and Other Genetic Hypophosphatemas: Results from a Sponsored Genetic Testing Program. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 37, n. 2, p. 202–214, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34633109/>

SARAFRAZI, S. et al. Novel PHEX gene locus-specific database: Comprehensive characterization of vast number of variants associated with X-linked hypophosphatemia (XLH). **Human Mutation**, v. 43, n. 2, p. 143–157, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806794/>

SKRINAR, A. et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results from a Burden of Disease Survey. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 7, p. 1321–1334, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259293/>.

TAVANA, N. et al. Genetic basis of hereditary hypophosphataemic rickets and phenotype presentation in children and adults. **Endokrynologia Polska**, v. 72, n. 4, p. 366–394, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292571/>.

TROMBETTI, A. et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphatemia. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 6, p. 366–384, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41574-022-00662-x>.

WENG, C. et al. A de novo mosaic mutation of PHEX in a boy with hypophosphatemic rickets. **Journal of Human Genetics**, v. 61, p. 223–227, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.133>

APÊNDICE A - Formulário de História da Família

Data _____ Entrevista realizada por: _____

Questões para entrevista e coleta da História familiar no projeto de pesquisa: **RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: ESTUDO DE CASO FAMILIAR E PRÁTICAS FISIOTERAPÊUTICAS APLICADAS.**

(Índice) NOME DO ENTREVISTADO _____

SIGLA das iniciais do NOME: _____

Data de nascimento ___ / ___ / _____ Idade calculada: _____

Sexo () Feminino () masculino

Etnia () Amarelo () Branco () indígena () Pardo () Preta _____

Endereço (opcional) _____

Número de telefone () _____ de trabalho (opcional) () _____

Nome do Cônjuge _____

Diagnóstico Médico do Raquitismo (se conhecido) _____

Liste todos os problemas de saúde relacionados ao raquitismo ou deformidades que você tem e se faz ou fez terapia com fisioterapeutas (se sim, citar quais procedimentos ou indicar por relatórios e laudos): _____

Liste seus filhos/filhas e neto/as se houver. Por favor, inclua natimortos(nt), abortos(ab) e falecidos(fa).

Nome do filho/filha	Data de nascimento	Sexo	Raquitismo ou deformidades relacionadas?	Neto/a(s) filhos dos filhos do entrevistado
Apenas sigla	mês/ano	F ou M	Marque X se sim	(listar idade e sexo e presença de raquitismo ou deformidades)

Liste todos os problemas de saúde relacionados ao raquitismo ou deformidades que algum membro da família tem e se faz ou fez terapia com fisioterapeutas (se sim, citar quais procedimentos ou indicar por relatórios e laudos): _____

Saúde Atual (se falecido, data e causa da morte) _____

Há mais alguém no lado materno da família que tenha raquitismo ou problemas relacionados? Liste cada pessoa afetada e identifique os problemas.

Liste todos os problemas de saúde relacionados ao raquitismo ou deformidades que algum membro da família tem e se faz ou fez terapia com fisioterapeutas (se sim, citar quais procedimentos ou indicar por relatórios e laudos): _____

Pai Biológico do Entrevistado

Nome _____ Donzela (família) nome _____

Saúde Atual _____

Irmãos e Irmãs do Pai e seus Filhos

Por favor, inclua natimortos(NT), abortos(AB) e falecidos(FA).

Irmão ou Irmã do PAI do entrevistado	Data de nascimento	Sexo	Raquitismo ou deformidades relacionadas?	Filho/as do irmão do pai
Apenas sigla	mês/ano	F ou M	Marque X se sim	(listar idade e sexo e presença de raquitismo ou deformidades)

Há algum meios-irmãos/irmãs e/ou meios-irmãos/irmãs acima mencionados? (indique-os) _____

Outras informações importantes _____

Liste todos os problemas de saúde relacionados ao raquitismo ou deformidades que algum membro da família tem e se faz ou fez terapia com fisioterapeutas (se sim, citar quais procedimentos ou indicar por relatórios e laudos): _____

Avô Paterno

Nome _____

Quantos irmãos? _____ Quantas irmãs? _____

Saúde Atual (se falecido, data e causa da morte) _____

Avó Paterna

Nome _____

Quantos irmãos? _____ Quantas irmãs? _____

Saúde Atual (se falecido, data e causa da morte) _____

Há mais alguém do lado paterno da família que tenha raquitismo ou problemas relacionados?
Liste cada pessoa afetada e identifique os problemas.

Liste todos os problemas de saúde relacionados ao raquitismo ou deformidades que algum membro da família tem e se faz ou fez terapia com fisioterapeutas (se sim, citar quais procedimentos ou indicar por relatórios e laudos): _____

Espaço para esboçar o heredograma

ANEXO I - Laudo médico da criança com RHLX

Belo Horizonte, 01/02/2025 03:0

Página: 1/1

SARAH Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação
Associação das Pioneiras Sociais

Relatório

Data do documento: **04/08/2023**

NOME:

FILIAÇÃO:

ENDEREÇO:

REGISTRO:

DATA NASC.:

CPF:

tem 1 ano e 5 meses de idade, sexo masculino, natural e residente em Governador Valadares (MG), foi admitido nesta Unidade da Rede Sarah em Belo Horizonte no dia 17-05-23.

Possui diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico confirmado nesta data. Cursa com baixa estatura e no exame físico foram observadas deformidades em MMII, caracterizadas como genuvaro bilateral e alargamento metafisário difuso.

Ainda não iniciou a marcha independente. Realizou exames laboratoriais em serviço externo no dia 11-03-23 e a dosagem de Fósforo sérico foi muito baixa, com valor de 2,8 mg/L.

Fez exames complementares em 04-08-23 (pouco tempo de jejum):
- apresenta elevação de fosfatase alcalina (548) e do PTH (97,5);
- dosagens de cálcio, creatinina, magnésio e vitamina D estão normais.

Rx dos MMII e coluna: sinais radiográficos clássicos e acentuados de raquitismo não tratado.

A mãe está 27 anos de idade e tem diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico, tendo iniciado o tratamento tardiamente aos 5 anos de idade. Possui baixa estatura moderada. Trisavô do lado materno teve baixa estatura moderada e deformidades em MMII. Bisavô do lado materno tem baixa estatura moderada. Avó materna tem estatura no limite inferior do normal.

Será iniciado o tratamento com Fórmula de Fósforo 125 mg de 4-4 horas e calcitriol 0,25 microgramas de 12-12 horas.

Serão realizados acompanhamento médico, exames de laboratório e controle radiográfico regularmente, com ajustes nas doses dos medicamentos conforme a necessidade.

A falta do tratamento adequado ou mesmo a irregularidade no uso das medicações pode levar a graves deformidades ósseas, principalmente nos membros inferiores, que podem demandar abordagens cirúrgicas múltiplas para uma correção adequada.

Pode também ocasionar baixa estatura, que pode ser acentuada, atraso no desenvolvimento, dores significativas nos membros inferiores, com limitação da capacidade de marcha, problemas dentários, como cáries recorrentes e perdas de dentes.

É frequente o comprometimento na participação social, na aprendizagem escolar e prejuízo na capacidade para o trabalho quando adultos, em decorrência dos problemas acima citados.

Os pacientes que fizeram o tratamento adequado tiveram comprovada melhora na qualidade de

**Documento gerado e validado eletronicamente pelo Sistema de Informações da Rede SARAH
A autenticidade deste documento poderá ser verificada em www.sarah.br/area-paciente/documento**

SARAH - Belo Horizonte - Av. Amazonas, 5953 - Gameleira - Belo Horizonte - MG / 30.510-000
Fone:(31) 3379-2600 - Fax:(31) 3379-2700

NOME:
FILIAÇÃO:
ENDEREÇO:

REGISTRO:
DATA NASC.:
CPF:

vida, estatura final próxima ao normal e mais efetiva participação social.

CID: E55.O.

CÓDIGO DE VALIDAÇÃO: **71012630084231-2**

RESPONSÁVEL:

Documento gerado e validado eletronicamente pelo Sistema de Informações da Rede SARAH
A autenticidade deste documento poderá ser verificada em www.sarah.br/area-paciente/documento

ANEXO II- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/UFJF

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: ESTUDO DE CASO FAMILIAR E PRÁTICAS FISIOTERAPÊUTICAS APLICADAS

Pesquisador: Cibele Velloso Rodrigues

Área Temática: Genética Humana

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

Versão: 1

CAAE: 80324524.8.0000.5147

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.917.761

Apresentação do Projeto:

As informações foram retiradas do documento Informações Básicas do Projeto.

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (RHLX) é a forma mais comum de raquitismo hereditário com perda renal de fosfato com incidência estimada em 1: 20.000-60.000 indivíduos. A hipofosfatemia ligada ao X (XLH) é causada por mutações no gene PHEX que resultam em excesso do Fator de Crescimento de Fibroblastos-23 (FGF-23) e perda de fosfato. Os sintomas clínicos normalmente são desenvolvidos entre o primeiro e

segundo ano de vida, sendo necessário o tratamento com suplementação oral de fosfato, e vitamina D ativa. Achados clínicos mostram deformidades em arco progressivo de membros inferiores, dor óssea e muscular, baixa estatura, limitações de marcha, prejuízo na qualidade de vida. Recentes diretrizes internacionais sugerem o acompanhamento desses pacientes por equipes multidisciplinares. O objetivo do estudo é analisar um caso familiar de RHLX e descrever as práticas de fisioterapia aplicadas nos afetados. Será realizado o desenho de heredograma baseado na história familiar e o cálculo de risco de novos casos de RHLX além do relato e discussão das principais práticas fisioterapêuticas aplicadas.

Endereço: JOSE LOURENÇO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 38.036-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

E-mail: cep.cep@ufjf.br

Página 01 de 05

Continuação do Parecer: 6.9.17.751

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conduzir estudo de caso em uma família com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X para montagem de heredograma e risco de recorrência e relatar as possíveis práticas do profissional de fisioterapia na condução do tratamento.

Objetivo Secundário:

Entrevistar e Coletar a história familiar de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X previamente diagnosticado em uma família. Desenhar o heredograma da família baseado na história familiar para calcular risco de novos casos de RHLX na família. Descrever práticas fisioterapêuticas na condução do tratamento do RHLX em membro(s) da família(s). Discutir a atuação do profissional fisioterapeuta em relação ao raquitismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa será conduzida em conformidade com as regulamentações éticas, garantindo a confidencialidade dos dados coletados e o consentimento informado dos participantes.

O risco da pesquisa é mínimo, mas envolve a exposição dos participantes de estudo de caso familiar à identificação, devido às informações coletadas (nome, idade, sexo) e pode implicar aos participantes: cansaço ao responder o questionário ou ao ser entrevistado; desconforto ao responder o questionário ou ao ser entrevistado; estresse leve a moderado; constrangimento ao responder o questionário; sentimento de invasão de privacidade ao ser entrevistado. Porém para reduzir esses riscos antes da realização da entrevista, os participantes serão instruídos e acalmados para se sentirem confortáveis na realização. Quanto à família que irá ser analisada para realizar o heredograma poderá haver risco de descobrir novos casos não diagnosticados ou risco alto de recorrência. Caso seja detectado que há riscos de novo caso a pessoa portadora do gene será orientada em como deverá proceder caso isso aconteça. Será garantido o sigilo sobre a identificação e as informações referentes ao participante com técnicas de anonimato e a possibilidade de interrupção ou cancelamento da entrevista. O heredograma que será exposto no trabalho de conclusão de curso (TCC) e/ou em forma de artigo científico não conterá os nomes completos dos membros, apenas siglas em letras maiúsculas da primeira letra do nome e do(s) sobrenome(s), sexo indicado por símbolos e data de nascimento para proteger a privacidade dos participantes.

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 E-mail: cep.crosp@ufjf.br

Continuação do Parecer: 6.9.07.753

Benefícios:

O benefício da pesquisa para os seus participantes no estudo de caso familiar é direto visto que os membros poderão conhecer seu risco de transmitir o RHLX e providenciar mecanismos de reduzir os desfechos procurando orientação profissional.

A pesquisa trará benefício à comunidade por fornecer informações das práticas fisioterapêuticas no tratamento de pessoas e ao enfatizar a necessidade de conhecimento acadêmico e profissional do raquitismo. As análises podem promover a conscientização sobre o raquitismo de profissionais que tiverem acesso ao trabalho e, potencialmente, melhorar a qualidade de vida dos afetados pela condição. Assim, a pesquisa também traz benefício direto à comunidade pois fisioterapeutas podem vir a estar atentos aos sinais e sintomas do raquitismo e aplicar manejo terapêutico para melhoria da qualidade de vida dos afetados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, apresenta o tipo de estudo, número de participantes, critérios de inclusão e exclusão. As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização. O cronograma está adequado. O orçamento lista a relação detalhada dos custos da pesquisa que serão financiados com recursos próprios. A pesquisa proposta está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens IV.6, II.11 e XI.2; com a Norma Operacional CNS 001 de 2013. Itens: 3.4.1-6, 8, 9, 10 e 11; 3.3 -f; com o Manual Operacional para CEPs Item: VI - c.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados e estão adequados. O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresentam o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. Os Pesquisadores apresentam titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CEPs.

Recomendações:

Sem recomendações a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos

Endereço: JOSE LOURENÇO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 E-mail: cep.cropp@ufjf.br

Continuação do Parecer: 6.9/07.781

normas da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: 14/02/2025.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2343887.pdf	30/05/2024 23:01:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO DETALHADOR AQUITISMOH POFOSMAIO2024.pdf	30/05/2024 23:00:40	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMOSIGILOCONFIDENCIALIDADE assinado.pdf	30/05/2024 22:57:26	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2343887.pdf	21/05/2024 16:56:29		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração_concordancia_infraestrutura assinado.pdf	21/05/2024 16:55:09	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Outros	anexo_entrevista_Historia_familiar_RHLX_TCC.pdf	20/05/2024 10:03:09	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Outros	C_LattesAmandaMelissadiasdeFreitas.pdf	20/05/2024 10:01:53	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Outros	C_Lattes_SimoneLacerdaBispo.pdf	20/05/2024 10:01:02	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Outros	C_LattesCharleneRezendedaSilva.pdf	20/05/2024 10:00:38	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Outros	C_LattesCibeleVellosoRodrigues.pdf	20/05/2024 09:59:39	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TCC_RHLX.pdf	20/05/2024 09:57:02	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado:	Projeto_detalhado_CEPUFJF_RHLX_T	20/05/2024	Cibele Velloso	Aceito

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 E-mail: cep.ceps@ufjf.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUÍZ DE FORA - UFJF



Continuação do Parecer: 6.917.761

7 Brochura Investigador	CC2024casofamiliar.pdf	09:56:19	Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_29_assinado_assinado.pdf	20/05/2024 09:55:50	Cibele Velloso Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

JUIZ DE FORA, 27 de Junho de 2024

Assinado por:
Patrícia Aparecida Baumgratz de Paula
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 E-mail: cep.cropp@uff.br

Página 05 de 05

ANEXO III- TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da entrevista de coleta de dados familiares pelo projeto de pesquisa intitulado RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: ESTUDO DE CASO FAMILIAR E PRÁTICAS FISIOTERAPEUTICAS APLICADAS. O motivo que nos leva a realizar esta entrevista é **coletar a história familiar de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X diagnosticado em alguns membros da sua família** para que possamos criar um heredograma, calcular riscos de novos casos na família e relatar o tratamento com fisioterapia, se houver.

Caso você concorde em participar, vamos fazer a seguinte atividade com você: **aplicar uma entrevista de cunho acadêmico para realização de nosso trabalho de conclusão de curso**. A entrevista, que poderá ser presencial, ou por telefone ou por vídeo chamada, consistirá em perguntas curtas, objetivas relacionadas aos membros da família, quais apresentam raquitismo e se há terapia com fisioterapeuta. A pesquisa pode ajudar sua família a entender a prevalência da doença e se há riscos de novos casos na família. Quando finalizada a entrevista nós iremos desenhar um tipo de gráfico com todos os membros da família, o heredograma, onde serão indicadas as pessoas afetadas ou não pelo raquitismo. Você poderá ter acesso a ele. Com essas informações e o heredograma nós iremos calcular a chance de que alguém da família possa transmitir o raquitismo para os filhos.

O projeto implica em riscos mínimos que estão relacionados a entrevista, que são: constrangimento ao relatar seus conhecimentos sobre a doença, dedicar seu tempo para responder a entrevista. Para diminuir a chance desses riscos acontecerem, as respostas são individuais e sigilosas, seu nome e dos demais membros da família que você citar na entrevista não serão divulgados.

Para participar desta pesquisa, você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causadas atividades que fizermos com você nesta pesquisa, você tem direito a buscar indenização.

Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento.

Rubrica do participante:

Rubrica do pesquisador:

O CEP avalia protocolos de pesquisa que envolve seres humanos, realizando um trabalho cooperativo que visa, especialmente, à