

BMJ Best Practice

Osteomalácia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	18
Novidades	22
Acompanhamento	23
Recomendações	23
Complicações	23
Prognóstico	24
Diretrizes	25
Diretrizes de diagnóstico	25
Diretrizes de tratamento	25
Referências	27
Imagens	31
Aviso legal	34

Resumo

- ◇ A deficiência de vitamina D é a causa mais comum.
- ◇ Os pacientes geralmente se queixam de dor difusa nos ossos e têm uma história de pouca exposição à luz solar.
- ◇ São comumente encontradas fraqueza muscular proximal, sensibilidade à percussão da coluna, pseudofraturas e deformidades esqueléticas.
- ◇ O diagnóstico é realizado por meio dos resultados de exames laboratoriais demonstrando um nível baixo de vitamina D no contexto de um nível de cálcio normal ou baixo e um nível de paratormônio (PTH) intacto e elevado.
- ◇ Quando a causa subjacente for controlada, um esquema de tratamento bem-sucedido será possível: aumento da exposição à luz solar, vitamina D oral e reposição de cálcio.

Definição

A osteomalácia é uma doença óssea metabólica caracterizada pela mineralização incompleta da porção orgânica da matriz subjacente do tecido ósseo maduro (osteóide) após o fechamento da placa epifisária em adultos. Em contraste, o raquitismo é uma doença óssea metabólica caracterizada pela mineralização deficiente da cartilagem da placa epifisária em crianças, resultando em deformidades esqueléticas e retardo de crescimento. O raquitismo e a osteomalácia são manifestações diferentes do mesmo processo patológico subjacente.

Epidemiologia

Nos EUA e na Europa, mais de 40% da população adulta com mais de 50 anos de idade tem deficiência de vitamina D, sendo esta a causa mais proeminente da osteomalácia.[6] Em países em desenvolvimento, como o Tibete e a Mongólia, a deficiência de vitamina D causadora de raquitismo clínico é relatada em 60% dos lactentes.[7] No Oriente Médio, uma prevalência elevada de raquitismo e osteomalácia foi descrita em mulheres muçulmanas e seus lactentes, talvez em virtude das roupas que cobrem grande parte do corpo.[8] A fortificação de alimentos com vitamina D e o uso de suplementos vitamínicos reduziram em larga escala a incidência de osteomalácia no mundo ocidental.[9] Apesar disso, a osteomalácia relacionada à vitamina D ainda ocorre com o consumo de alimentos não fortificados, especialmente no contexto de pouca exposição à luz solar.[10]

Etiologia

- A deficiência de vitamina D é a principal causa de osteomalácia no mundo ocidental, resultando de produção endógena inadequada de vitamina D₃ na pele, relacionada à exposição não ideal à luz solar ultravioleta B (UV-B) e ao uso de protetor solar, suplementação alimentar insuficiente e/ou incapacidade do intestino delgado de absorver quantidades adequadas de fontes de vitamina D alimentar. Dados de ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram que a exposição à UVB é o principal fator que contribui para mudanças nos níveis de 25-hidroxivitamina D no Reino Unido.[11]

A resistência aos efeitos da vitamina D pode resultar do uso de medicamentos que antagonizem sua ação ou causem alterações em seu metabolismo.[12]

- A má absorção de vitamina D e cálcio é uma das principais causas de osteomalácia nos EUA, sendo a gastrectomia e a doença celíaca responsáveis por até 66% dos casos de osteomalácia. A osteomalácia ocorre em até 33% dos pacientes após uma gastrectomia.[13] Mais recentemente, a má absorção de vitamina D e cálcio relacionada a procedimentos bariátricos para perda de peso está emergindo como uma causa comum da deficiência de vitamina D e consequentemente da osteomalácia.[14] [15] [16] [17]
- A doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral (DRC-DOM) é um termo global aplicado a todas as características patológicas do osso em pacientes com insuficiência renal crônica. Os sintomas clínicos da doença óssea estão presentes em menos de 10% dos pacientes com doença renal em estágio terminal; porém, anormalidades radiográficas são observadas em cerca de 35%, e anormalidades histológicas são observadas em cerca de 90%.[18]
- A hipofosfatemia, relacionada ao aumento da excreção urinária de fosfato, é uma causa importante das formas hereditárias e adquiridas da osteomalácia. Tumores mesenquimais adquiridos podem

causar uma osteomalácia induzida por tumor, com perda de fosfato secundária à fosfatona, fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23).^[19] A hipofosfatemia também é uma característica de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, raquitismo autossômico dominante e recessivo, abuso de álcool, diabetes malcontrolado, acidose metabólica e uso de diuréticos.

- A osteomalácia pode ser uma característica da acidose tubular renal proximal (tipo 2)^[20] e formas hereditárias e adquiridas da síndrome de Fanconi.
- A mineralização óssea pode ser inibida por bifosfonatos de primeira geração, quelantes de fosfato contendo alumínio, nutrição parenteral total prolongada ou fluoreto alimentar.^{[2] [21] [22]}
- Defeitos congênitos do metabolismo caracterizados por atividade subnormal de isoenzimas da fosfatase alcalina não específicas de tecido no soro e osso estão associados ao desenvolvimento de osteomalácia e doença periodontal grave.^[3] Há diversos modos de hereditariedade e um espectro variável de manifestações da doença. O diagnóstico baseia-se em níveis elevados de fosfoetanolamina e pirofosfatos no sangue e na urina.
- Os pacientes com fibrose cística apresentam alta prevalência de massa óssea reduzida (inclusive osteomalácia), relacionada em parte à desnutrição, com deficiências de vitamina D e cálcio causando incidência elevada de fraturas.^[23]

Fisiopatologia

A osteomalácia resulta de uma mineralização óssea defeituosa. Ela é um resultado da falta de 1 ou mais dos fatores necessários para a osteogênese: ou seja, uma concentração extracelular normal de cálcio e fosfato e um pH normal no sítio de calcificação.^[24] A mineralização normal depende de fatores interdependentes que fornecem adequadamente cálcio e fosfato aos ossos. A vitamina D mantém a homeostase de cálcio e fosfato por meio de sua atividade no trato gastrointestinal, nos rins, ossos e nas glândulas paratireoides. A vitamina D é obtida da dieta ou pode ser produzida por um precursor esterol (7-desidrocolesterol) na pele após exposição à luz ultravioleta B (UV-B).

A hidroxilação sequencial da vitamina D é necessária para produzir a forma metabolicamente ativa da vitamina D. A hidroxilação ocorre primeiro no fígado e depois nos rins, produzindo 1,25-di-hidroxivitamina D. A disfunção em uma dessas etapas metabólicas resulta em osteomalácia e hiperparatireoidismo secundário em adultos.

O metabólito ativo da 1,25-di-hidroxivitamina D é essencial para manter a normocalcemia, pois assegura a devida absorção intestinal de cálcio. Uma absorção intestinal inadequada de cálcio causa uma queda no cálcio ionizado sanguíneo e hiperparatireoidismo secundário. Níveis baixos de 1,25-di-hidroxivitamina D podem contribuir para o hiperparatireoidismo secundário por meio de uma redução nos efeitos supressores da 1,25-di-hidroxivitamina D na transcrição gênica do paratormônio (PTH). O PTH diminui a excreção urinária de cálcio e aumenta a perda tubular renal de fosfato. Portanto, os níveis séricos de fosfato são reduzidos, apesar de um aumento na liberação de fosfato pelo osso. A osteopenia resulta do aumento na reabsorção óssea, ocorrendo por um efeito indireto do PTH, que aumenta a quantidade e a atividade dos osteoclastos.

Diversos medicamentos interferem no metabolismo normal da vitamina D em 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D, causando alterações na homeostase de cálcio. O raquitismo ou a osteomalácia podem resultar do catabolismo aumentado da vitamina D e seus metabólitos, por meio da indução das enzimas hepáticas do citocromo P450.

A hiperfosfatemia na doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral (DRC-DOM) induz diretamente à hipocalcemia e diminui a eficácia da 1-alfa-hidroxilase no rim. Por sua vez, isso diminui os metabólitos ativos da vitamina D e, assim, a capacidade do intestino de absorver cálcio. Subsequentemente, o hiperparatireoidismo secundário se desenvolve.

Classificação

A etiologia pode ser adquirida ou hereditária

Adquirida:

- Deficiência nutricional: deficiências de vitamina D, fósforo e cálcio relacionadas a deficiência alimentar, má absorção ou ausência de exposição à luz ultravioleta B (UV-B)
- Induzida por medicamento: anticonvulsivantes aumentam o catabolismo da vitamina D e reduzem a absorção intestinal de cálcio[1]
- Osteodistrofia renal, atualmente conhecida como distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DRC-DOM): combina características de hiperparatireoidismo secundário, raquitismo, osteomalácia e osteoporose
- Inibidores de mineralização: bifosfonatos de primeira geração e toxicidade por fluoretos[2]
- Induzido por tumor: síndrome paraneoplásica adquirida de perda renal de fosfato que se assemelha a formas genéticas do raquitismo hipofosfatêmico.

Hereditária:

- Raquitismo dependente de vitamina D (tipos 1 e 2; raquitismo hipocalcêmico)
- Hipofosfatasia: erro inato do metabolismo caracterizado por atividade subnormal de isoenzimas da fosfatase alcalina não específicas para os tecidos (osso/fígado/rim) e associado ao desenvolvimento de osteomalácia e doença periodontal grave[3]
- Raquitismo hipofosfatêmico: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (a forma mais comum de raquitismo hereditário), raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD), raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (RHAR) e raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria (RHHH).

Adquirida/hereditária:

- Síndrome de Fanconi e acidose tubular renal: baixa reabsorção de fósforo, glicose e aminoácidos nos túbulos proximais, associada à perda de bicarbonato (acidose tubular renal do tipo 2). Tenofovir, um antirretroviral comumente usado para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), pode causar síndrome de Fanconi.[4] Síndrome de Fanconi induzida por valproato também foi descrita.[5]

Prevenção primária

Garantir a exposição solar e ingestão alimentar adequadas de alimentos fortificados contendo vitamina D, cálcio e fósforo pode auxiliar na prevenção da osteomalácia.[36] O raquitismo nutricional é um problema de saúde mundial pouco reconhecido e pode ser prevenido por meio da ingestão adequada de vitamina D e cálcio, bem como com alimentos fortificados em vitamina D.[29] Com base no relatório atualizado do Institute of Medicine de 2010, recomenda-se que a dosagem de manutenção da vitamina D em crianças e adultos de 1 a 70 anos de idade deva ser 600 unidades internacionais (UI) diariamente, e que adultos ≥ 70 anos de idade devem receber 800 UI de vitamina D diariamente.[37] Para uma saúde ideal, alguns especialistas no uso de vitamina D recomendam até 2000 UI de vitamina D diariamente para adultos e 1000 UI diariamente para crianças.[38]

A National Osteoporosis Foundation recomenda que mulheres com 50 anos ou menos devem consumir 1000 mg/dia na dieta ou como suplemento e mulheres com 51 anos ou mais devem consumir 1200 mg/dia. As recomendações para homens são de 1000 mg/dia para homens com 70 anos ou menos e 1200 mg/dia para homens acima de 71 anos.[39]

Rastreamento

Como a etiologia mais comum é a deficiência de vitamina D, é prudente medir os níveis de 25-hidroxivitamina D em pacientes que apresentam risco, como idosos, portadores de deficiência e aqueles com exposição solar limitada.

Prevenção secundária

Os níveis de vitamina D devem ser medidos em todos os pacientes avaliados para causas secundárias de osteoporose, pois a osteomalácia e a osteoporose não podem ser distinguidas na absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA).

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 72 anos de idade é avaliado por apresentar fadiga e dor óssea cada vez maiores. Sua história médica inclui alcoolismo crônico, intolerância à lactose e fratura por compressão vertebral há 1 ano. Ele está confinado à sua residência e não se expõe à luz solar. Ele nega história pessoal ou familiar de nefrolitíase, fraturas ou osteoporose. Sensibilidade difusa dos ossos longos e fraqueza muscular proximal, com dificuldade para subir escadas e marcha gingada, são aspectos que se sobressaem em seu exame físico.

Outras apresentações

A osteodistrofia renal (atualmente conhecida como doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral [DRC-DOM]) se manifesta em pacientes com insuficiência renal avançada e sintomas de dor óssea vaga localizada na coluna lombar, nos quadris ou nos membros inferiores. Essa afecção pode se tornar tão grave a ponto de confinar o paciente à cama. A osteomalácia é prevalente em pacientes tratados com terapia anticonvulsivante e que têm pouca exposição ao sol, como indivíduos internados ou incapacitados. A síndrome de Milkman é uma condição clínica caracterizada por fraturas múltiplas por insuficiência, sendo geralmente bilaterais e simétricas. Os locais típicos de fratura incluem as superfícies côncavas do colo do fêmur, a margem axilar da escápula, os ramos púbicos e as costelas.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Anamnese e exame físico completos são importantíssimos no estabelecimento do diagnóstico de osteomalácia, com exames laboratoriais e radiológicos de confirmação. Em decorrência da inespecificidade dos sintomas e sinais de osteomalácia, um índice alto de suspeita clínica é necessário para o diagnóstico. Na doença leve, os pacientes são comumente assintomáticos. Eles podem se apresentar radiologicamente, como osteopenia ou pseudofraturas, ou com anormalidades eletrolíticas.

História

Os principais fatores de risco da osteomalácia obtidos da história incluem a idade do paciente (mais comum em pacientes idosos), ingestão alimentar inadequada de cálcio e/ou vitamina D, uma história de exposição limitada à luz solar, uso de protetor solar, má absorção gastrointestinal, uso de anticonvulsivantes e comprometimento hepático ou renal. Pacientes incapacitados ou que moram em climas frios/altas latitudes apresentam maior risco. Também é importante perguntar sobre uma história familiar de osteomalácia ou raquitismo. Na doença leve ou inicial, os pacientes podem ser inteiramente assintomáticos. Os pacientes podem reclamar de mal-estar e fadiga fácil. Eles também podem notar dor óssea difusa e sensibilidade, dificuldade em se levantarem da posição sentada e uma marcha gingada.

Exame físico

No exame físico, nota-se sensibilidade óssea à percussão, sensibilidade óssea fracamente localizada e fraqueza muscular proximal. Dor nos quadris pode resultar em uma marcha cambaleante.

Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial de um paciente com suspeita de osteomalácia deve se iniciar com a medição das concentrações plasmáticas de cálcio, fosfato e fosfatase alcalina, assim como testes de função renal e 25-hidroxivitamina D. Hipofosfatemia, com ou sem hipocalcemia, uma fosfatase alcalina elevada com nível de paratormônio (PTH) intacto e um nível baixo de 25-hidroxivitamina D são diagnósticos de deficiência de vitamina D, responsável pela maioria dos casos de osteomalácia. Uma concentração de 25-hidroxivitamina D de <25 nanomoles/L (<10 nanogramas/mL) é o limiar considerado internacionalmente que define o risco de osteomalácia.[11]

Se a deficiência de vitamina D for excluída, outras causas de osteomalácia deverão ser consideradas. O nível de fosfatase alcalina é geralmente elevado em todas as formas de osteomalácia, à exceção da hipofosfatasia. A medição dos níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D não é útil para diferenciar os diversos casos de raquitismo nutricional ou osteomalácia, porque os valores podem ser baixos, normais ou elevados.[40] Porém, a medição dos níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D deve ser considerada em casos que apresentem as manifestações clínicas clássicas da osteomalácia e níveis inesperadamente normais de 25-hidroxivitamina D. Um nível elevado de 1,25-di-hidroxivitamina D nesses casos é sugestivo de resistência à 1,25-di-hidroxivitamina D relacionada à mutação do receptor de vitamina D, também conhecida como raquitismo resistente à vitamina D do tipo II.

Em casos de perda renal de fosfato com níveis normais de cálcio e fosfatase alcalina, um teste de fosfato urinário de 24 horas com cálculo da excreção fracionada de fosfato filtrado precisa ser determinado para confirmar ou descartar a perda urinária. Em pacientes com hipofosfatemia e acidose com anion gap normal, a acidose tubular renal do tipo 2 precisa ser considerada. Uma medição do cálcio urinário de 24 horas é útil para confirmar estados deficientes de vitamina D como causa da osteomalácia.

Avaliação radiológica

As radiografias ósseas são recomendadas para ajudar a mostrar os achados característicos. O hiperparatireoidismo secundário de longa duração, que é reversível com o tratamento da doença subjacente,[41] pode ser identificado à radiografia. A osteosclerose (densidade óssea aumentada) pode ocorrer em pacientes com doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral (DRC-DOM).

Uma absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) é realizada para confirmar a massa óssea baixa e auxiliar na identificação da progressão ou remissão da doença. A osteomalácia se apresenta como osteoporose na DEXA em até 70% dos casos, portanto a DEXA não pode distinguir essas entidades nosológicas.[42]

[Fig-1]

Biópsia

O exame confirmatório definitivo é uma biópsia óssea com dupla marcação pela tetraciclina, o que é raramente necessário. Ele é realizado em casos complicados, como DRC-DOM ou distúrbios hereditários da mineralização óssea.

[Fig-2]

[Fig-3]

Fatores de risco

Fortes

deficiência de cálcio e vitamina D na dieta

- A ingestão inadequada de cálcio pode estar associada ao raquitismo em ossos em desenvolvimento. Evidências sugerem que é necessária uma ingestão adequada de cálcio para assegurar uma formação esquelética ideal na infância.[25] [26]
- A má absorção de vitamina D e cálcio é uma das principais causas de osteomalácia nos EUA. A gastrectomia e a doença celíaca são responsáveis por até 66% de todos os casos de osteomalácia relacionados à má absorção alimentar. A osteomalácia ocorre em até um terço dos pacientes após uma gastrectomia e é altamente prevalente após a cirurgia de bypass gástrico.[13] [27] A doença celíaca oculta pode se apresentar inicialmente com osteomalácia.[28] Deficiência de vitamina D relacionada à cirurgia bariátrica tem sido reconhecida de forma acentuada.[14] [15] [16] [17]
- O raquitismo nutricional é um problema de saúde mundial pouco reconhecido e pode ser prevenido por meio da ingestão adequada de vitamina D e cálcio, bem como com alimentos fortificados em vitamina D.[29]

doença renal crônica

- Anormalidades na homeostase de fosfato e cálcio e hiperparatireoidismo associado ocorrem com a doença renal crônica resultando em doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral (DRC-DOM) e osteomalácia. A hiperfosfatemia induz diretamente à hipocalcemia e diminui a eficácia da 1-alfa-hidroxilase nos rins, que diminui os níveis dos metabólitos ativos da vitamina D e, assim, a capacidade do intestino de absorver cálcio. Subsequentemente, o hiperparatireoidismo secundário se desenvolve.

exposição solar limitada

- Em países com latitudes extremas (isto é, norte da Europa, China e América do Norte), a produção cutânea de vitamina D praticamente cessa nos meses de inverno.[30] Outros fatores de risco para o comprometimento da síntese dérmica de vitamina D incluem vestimentas modestas (no Oriente Médio) e o uso de protetores solares.[31] Pacientes confinados, idosos e/ou incapacitados também apresentam maior risco.

distúrbios hereditários de vitamina D e metabolismo ósseo

- Os raquitismos dependentes de vitamina D (tipos 1 e 2) são defeitos congênitos raros do metabolismo da vitamina D que ocorrem independentemente da ingestão adequada de vitamina D. O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, a forma mais comum de raquitismo hereditário, é um distúrbio da perda renal de fosfato, que predispõe ao desenvolvimento da osteomalácia.

hipofosfatasia

- A hipofosfatasia é um defeito congênito raro de metabolismo caracterizado por atividade subnormal de isoenzimas da fosfatase alcalina não específicas de tecido e está associada ao desenvolvimento de osteomalácia e doença periodontal grave.[3]

terapia com anticonvulsivante

- Os anticonvulsivantes aumentam o catabolismo da vitamina D e reduzem a absorção intestinal de cálcio. O desenvolvimento de raquitismo e osteomalácia é mais comum em pacientes tratados com terapia anticonvulsivante e pouca exposição ao sol, como indivíduos internados ou incapacitados. Nesses pacientes, foi relatada prevalência de até 60%.[1] Responsáveis comuns incluem fenobarbital,

fenitoína e carbamazepina.[35] Além disso, demonstrou-se que a fenitoína tem efeitos diretos na diminuição da absorção de cálcio e no aumento da reabsorção óssea.

Fracos

tumores mesenquimais

- Tumores mesenquimais adquiridos podem causar uma osteomalácia induzida por tumor, também conhecida como osteomalácia oncogênica, com perda renal de fosfato.[19]

síndrome de Fanconi

- A síndrome de Fanconi resulta de um comprometimento generalizado na função tubular proximal renal, causando perda urinária dos compostos normalmente reabsorvidos no túbulo proximal. As consequências são hipofosfatemia (que pode causar osteomalácia), glicosúria, hipouricemia, aminoacidúria e acidose tubular renal de tipo 2 causada por perda de bicarbonato na urina.[32] O uso de inibidores da protease para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite B está associado ao desenvolvimento da síndrome de Fanconi e subsequente osteomalácia.[33] [34]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade avançada (comum)

- A deficiência de vitamina D é comumente causada por ingestão alimentar diminuída, absorção intestinal baixa e exposição limitada à luz solar. Além disso, a capacidade da pele de sintetizar vitamina D diminui com a idade.[43]

dietas deficientes em vitamina D e cálcio (comum)

- Dietas pobres em alimentos que contêm vitamina D e cálcio e alimentos fortificados com vitamina D podem causar deficiência de vitamina D e cálcio e risco subsequente de osteomalácia ou raquitismo.
- O raquitismo nutricional é um problema de saúde mundial pouco reconhecido e pode ser prevenido por meio da ingestão adequada de vitamina D e cálcio, bem como com alimentos fortificados em vitamina D.[29]

ausência de exposição à luz solar (comum)

- Em países com latitudes extremas (isto é, norte da Europa, China e América do Norte), a produção cutânea de vitamina D praticamente cessa nos meses de inverno.[30] Outros fatores de risco para o comprometimento da síntese dérmica de vitamina D incluem vestimentas modestas (no Oriente Médio) e o uso de protetores solares.[31] Pacientes confinados, idosos e/ou incapacitados também apresentam maior risco.

fraturas (comum)

- As fraturas ocorrem até mesmo com trauma leve ou movimento. Qualquer osso pode ser afetado, porém fraturas em ossos longos são mais comuns, incluindo fraturas bilaterais por insuficiência do colo do fêmur.[44]

síndromes de má absorção (comum)

- A osteomalácia é especialmente comum em pacientes com história de doença celíaca, alcoolismo crônico ou pancreatite crônica.

dor e sensibilidade óssea difusas (comum)

- A dor óssea é geralmente localizada nos membros inferiores, parte inferior da coluna, costelas e pelve, geralmente nos locais de fraturas. As fraturas podem ocorrer com trauma mínimo.

fraqueza muscular proximal (comum)

- A fraqueza muscular é caracteristicamente proximal e pode estar associada à perda.^[24] Isso pode causar marcha cambaleante e dificuldade para subir escadas.

história familiar de osteomalácia (incomum)

- O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X é herdado como um distúrbio genético autossômico dominante ligado ao cromossomo X. Os raquitismos dependentes de vitamina D dos tipos 1 e 2 são herdados como distúrbios autossômicos recessivos.

marcha cambaleante (incomum)

- Ocorre em pacientes com dor óssea intensa e miopatia proximal.

Outros fatores de diagnóstico

terapia com anticonvulsivante (comum)

- Anticonvulsivantes aumentam o catabolismo da vitamina D e reduzem a absorção intestinal de cálcio.^[1]

esteatorreia (incomum)

- A esteatorreia é observada em síndromes de má absorção na forma de fezes gordurosas e com odor desagradável.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
nível de cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis estarão baixos ou normais na deficiência de vitamina D. 	normais ou baixas
nível sérico de 25-hidroxivitamina D <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente baixo na deficiência de vitamina D por diversas causas, especialmente no contexto de exposição solar limitada e má absorção. • Uma concentração de 25-hidroxivitamina D de <25 nanomoles/L (<10 nanogramas/mL) é o limiar considerado internacionalmente que define o risco de osteomalácia.^[11] 	baixa

Exame	Resultado
nível de fosfato sérico <ul style="list-style-type: none"> Os níveis tendem a estar baixos em pacientes com perda renal de fosfato primária ou podem coexistir com outros defeitos tubulares renais, como hipouricemia, aminoacidúria e glicosúria em pacientes com síndrome de Fanconi. 	baixa
ureia e creatinina séricas <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com insuficiência renal, a proporção estará elevada. 	proporção elevada
paratormônio (PTH) intacto <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com suspeita de osteomalácia devem fazer este exame. O PTH estará elevado na deficiência de vitamina D, insuficiência renal e hipocalcemia. Os níveis de PTH tendem a diminuir com a suplementação de vitamina D e cálcio.[45] 	alta
fosfatase alcalina sérica <ul style="list-style-type: none"> Os níveis séricos de fosfatase alcalina estarão elevados na maioria dos pacientes com osteomalácia, exceto em pacientes com hipofosfatase. 	alta
cálcio urinário de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Uma medição do cálcio urinário de 24 horas é útil para confirmar os estados deficientes de vitamina D como causa da osteomalácia. 	baixa

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
radiografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Pseudofraturas de Looser (também conhecidas como fraturas de Milkman) associadas a bordas escleróticas, perpendiculares às margens corticais do osso, são um achado patognomônico na osteomalácia. Elas geralmente são bilaterais e simétricas, encontradas no colo do fêmur, na região medial da haste femoral ou nos ramos púbicos e isquiáticos.[44] [46] Outros possíveis achados incluem reabsorção da região subperiosteal das falanges, cistos ósseos, reabsorção das extremidades distais dos ossos longos (ou seja, fêmur proximal, tíbia, úmero e clavícula distal), densidade óssea reduzida com afinamento do córtex, osteopenia e trabéculas grosseiras, vértebras de peixe ou calcificação de tecidos moles e depósito amiloide (doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral [DRC-DOM]). A osteosclerose (densidade óssea aumentada) ocorre em pacientes com DRC-DOM. O sinal de Rugger-Jersey pode ser observado em faixas escleróticas paralelas e radiolúcidas alternadas na radiografia da coluna. [Fig-1] 	pode mostrar achados característicos do hiperparatireoidismo secundário de longa duração; reversível com o tratamento da doença subjacente
fosfato urinário de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Os níveis urinários de fosfato estarão altos em pacientes com perda renal de fosfato primária ou síndrome de Fanconi e na osteomalácia oncogênica. 	alta

Exame	Resultado
absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) <ul style="list-style-type: none"> A DEXA revela baixa massa óssea na osteoporose e na osteomalácia. A osteomalácia se apresenta como osteoporose na DEXA em até 70% dos casos, portanto a DEXA não pode distinguir essas entidades nosológicas.[42] 	baixa densidade óssea
biópsia da crista ilíaca com dupla marcação pela tetraciclina <ul style="list-style-type: none"> A biópsia da crista ilíaca com dupla marcação pela tetraciclina é o teste diagnóstico definitivo disponível; no entanto, por sua natureza invasiva, ela é raramente realizada.[24] <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p>	distância reduzida entre as faixas de tetraciclina; matriz não mineralizada exibida como osteoide alargado (>15 microns); volume elevado de osteoides >10%

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> A osteoporose e a osteomalácia podem se manifestar com fraturas ósseas. Geralmente, a osteoporose é indolor e insidiosa até o desenvolvimento de uma fratura. Caracteristicamente, a osteomalácia é um distúrbio ósseo doloroso em seu início. Os pacientes com osteomalácia relatam uma história de exposição solar limitada, uso de protetor solar, má absorção, uso de anticonvulsivantes ou insuficiência renal. A osteoporose ocorre tipicamente em idade avançada e com o uso de glicocorticoide em altas doses. 	<ul style="list-style-type: none"> A osteoporose geralmente se apresenta com níveis séricos normais de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, vitamina D e paratormônio (PTH). Em contraposição, a osteomalácia é caracterizada por hipofosfatemia, hipocalcemia, níveis elevados de fosfatase alcalina, níveis baixos de metabólitos da vitamina D e hiperparatireoidismo secundário. Os níveis urinários de cálcio podem estar normais na osteoporose, mas estarão elevados na osteomalácia. Ambas as doenças apresentam baixa massa óssea nos estudos radiológicos e na absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA). No entanto, achados radiológicos específicos à osteomalácia incluem pseudofraturas de Looser. Uma biópsia óssea é o melhor exame de diferenciação.^[47] Na radiografia, trabéculas grossas na osteomalácia podem ajudar a diferenciar os 2 diagnósticos.
Doença de Paget	<ul style="list-style-type: none"> A maioria dos pacientes com doença de Paget é assintomática. Em contraposição, os pacientes com osteomalácia apresentam sensibilidade e dor óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> Cálcio sérico normal e fosfatase alcalina sérica notadamente elevada são observados na doença de Paget. Na radiografia, deformidades macroscópicas do osso podem ser observadas, características da doença de Paget, como aumento do crânio e curvatura do fêmur ou tíbia.

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo da osteomalácia deve ser direcionado ao tratamento da etiologia subjacente e à correção de hipocalcemia, deficiência de vitamina D e hipofosfatemia. Todos os pacientes devem manter uma ingestão adequada de cálcio elementar de acordo com as diretrizes locais, pois uma ingestão de cálcio inadequada pode contribuir para o desenvolvimento da osteomalácia.

Deficiência de cálcio e vitamina D

A base do tratamento é a provisão adequada de cálcio e vitamina D para corrigir a deficiência causadora. Tipicamente, a suplementação com vitamina D causa melhoras significativas na força muscular e uma redução da sensibilidade óssea em até algumas semanas após o início. A concentração de cálcio sérico, concentração de 25-hidroxivitamina D, excreção urinária de cálcio e densidade óssea devem ser monitoradas durante o tratamento para a avaliação da melhora clínica e de possível tratamento excessivo.

Os pacientes com má absorção intestinal com história de gastrectomia, doença do intestino delgado, cirurgia bariátrica ou ressecção geralmente não respondem adequadamente a pequenas doses de reposição de vitamina D. Na presença de esteatorreia, a dose diária de vitamina D pode precisar ser aumentada.

Se os tratamentos acima falharem, os metabólitos de vitamina D, que são mais eficazes, podem ser necessários. A deficiência de vitamina D resultante de síndromes de má absorção intestinal tem maior probabilidade de requerer essa terapia de segunda linha.[\[48\]](#)

Os pacientes com doença renal ou distúrbios hereditários do metabolismo de vitamina D concomitantes são adequados para o tratamento com metabólitos de vitamina D ou di-hidrotaquisterol, um análogo sintético da vitamina D.

Doença renal crônica - distúrbio ósseo e mineral (DRC-DOM)

O tratamento clínico da DRC-DOM (anteriormente conhecida como osteodistrofia renal) inclui a manutenção de níveis normais de cálcio e fosfato, tratamento com calcitriol e agentes quelantes de fosfato e evitar o uso de quelantes de fosfato que contenham alumínio.

Distúrbios de perda de fosfato e osteomalácia oncogênica

Em pacientes com distúrbios de perda de fosfato, a reposição com fosfato por via oral é necessária apenas em pacientes sintomáticos, com níveis séricos de fosfato muito baixos ou com um defeito tubular renal causador de perda crônica de fosfato. Esses pacientes frequentemente necessitam de suplementação adicional de cálcio e análogo de vitamina D.[\[49\]](#) [\[50\]](#)

A concentração plasmática de cálcio, a excreção urinária de cálcio e a densidade óssea são monitoradas no curso da terapia. O tratamento bem-sucedido da osteomalácia é provável com o aumento na excreção urinária de cálcio e o aumento na densidade óssea por absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA).

Considerações especiais

Pacientes tratados com medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides ou outros medicamentos que ativam receptores de esteroides e xenobióticos necessitam de doses mais altas de vitamina D. O objetivo

é atingir concentrações de 25-hidroxivitamina D na faixa de 75 a 150 nanomoles/L (30 a 60 nanogramas/mL).^[12] Em um pequeno estudo de coorte prospectivo, observou-se que a ingestão de vitamina D na maior refeição do dia melhora a absorção de vitamina D em 50%.^[51]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
deficiência de vitamina D		
.....	1a	cálcio associado à vitamina D
	2a	cálcio associado a metabólito de vitamina D ou di-hidrotaquisterol (DHT)
distúrbios hereditários ou adquiridos de perda de fosfato ou osteomalácia oncogênica		
.....	1a	cálcio associado a metabólito de vitamina D e fosfato

Opções de tratamento

Em curso

deficiência de vitamina D

1a

cálcio associado à vitamina D

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 50,000 unidades por via oral uma ou duas vezes por semana por 6-12 semanas; ou 5000 a 10,000 unidades por via oral uma vez ao dia por 6-12 semanas

-ou-

» **colecalfiferol**: 50,000 unidades por via oral uma ou duas vezes por semana por 6-12 semanas; ou 5000 a 10,000 unidades por via oral uma vez ao dia por 6-12 semanas

--E--

» **carbonato de cálcio**: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

-ou-

» **citrato de cálcio**: 2 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» Em pacientes com estados de má absorção e osteomalácia, a dosagem de vitamina D e duração do tratamento são dependentes da capacidade absorptiva de vitamina D de cada paciente.

» Doses elevadas podem ser necessárias para repor depósitos em pacientes com estados graves de má absorção, como na gastrectomia, doença do intestino delgado, cirurgia bariátrica ou ressecção. Para pacientes que ainda apresentam deficiência com essas doses, o tratamento com metabólitos de vitamina D de fácil absorção pode ser necessário. Na presença de esteatorreia, a dose diária de vitamina D pode precisar ser aumentada.

» Estudos sugeriram que o colescalfiferol (D3) aumenta a 25-hidroxivitamina D sérica mais eficientemente que o ergocalciferol (D2);[52] no entanto, estudos mais atuais sugerem que as vitaminas D2 e D3 sejam igualmente efetivas para a saúde óssea.[53]

» Pacientes tratados com medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides ou outros medicamentos que ativam receptores de esteroides e xenobióticos necessitam de doses mais altas de vitamina D. O objetivo é atingir concentrações de 25-hidroxivitamina D na faixa de 75 a 150 nanomoles/L (30 a 60 nanogramas/mL).[12]

Em curso

2a

» A dose dos suplementos de cálcio depende do quadro clínico e do nível de cálcio sérico. Doses mais elevadas que as doses abaixo podem ser necessárias em pacientes com síndromes de má absorção. As preparações de citrato de cálcio são preferenciais em pacientes com acloridria, aqueles que recebem inibidores da bomba de prótons e pacientes idosos, em virtude da melhor absorção.

cálcio associado a metabólito de vitamina D ou di-hidrotaquisterol (DHT)

Opções primárias

» **calcitriol**: 0.25 a 1 micrograma por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **di-hidrotaquisterol**: 0.125 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **carbonato de cálcio**: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

-ou-

» **citrato de cálcio**: 2 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» Os metabólitos da vitamina D são utilizados em pacientes que permanecem hipocalcêmicos após tratamento com vitamina D ou que apresentam doença renal. Eles também são usados naqueles com raquitismo dependente de vitamina D dos tipos 1 e 2.

» Deve-se notar que esses medicamentos apresentam início de ação mais rápido, em horas, mas meia-vida menor (<5 a 8 horas) quando comparados ao ergocalciferol e colecalciferol. Cálcio alimentar adequado ou suplementação de cálcio é necessário para resposta clínica ideal à terapia de vitamina D.

» Pacientes iniciando terapia com fenobarbital ou fenitoína podem requerer um aumento na dosagem de calcitriol, pois ambos os medicamentos podem aumentar o catabolismo da vitamina D.

» A dose dos suplementos de cálcio depende do quadro clínico e do nível de cálcio sérico. Doses mais elevadas que as doses abaixo podem ser necessárias em pacientes com síndromes de má absorção. As preparações de citrato de cálcio são preferenciais em pacientes com acloridria, aqueles que recebem inibidores da bomba de prótons e pacientes idosos, em virtude da melhor absorção.

Em curso

distúrbios hereditários ou adquiridos
de perda de fosfato ou osteomalácia
oncogênica

1a **cálcio associado a metabólito de vitamina D e fosfato**

Opções primárias

» **calcitriol**: osteomalácia oncogênica: 0.75 a 3 microgramas/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X: 0.5 a 0.75 micrograma/dia por via oral administrado em 2 doses fracionadas

--E--

» **fosfato sódico/fosfato de potássio**: osteomalácia oncogênica: 1-3 g/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas; raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X: 0.75 a 1 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas. A dose refere-se ao componente de fósforo.

--E--

» **carbonato de cálcio**: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

-ou-

» **citrato de cálcio**: 2 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» Distúrbios hereditários ou adquiridos de perda de fosfato podem incluir raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, tipos 1 e 2 de raquitismo dependente de vitamina D, osteomalácia oncogênica e síndrome de Fanconi. Em pacientes com maturidade esquelética, o objetivo da terapia é prevenir sintomas de hipofosfatemia, como fraqueza muscular e parestesias. Para a maioria dos pacientes, o tratamento do distúrbio subjacente causador do baixo nível de fosfato é adequado.

» A suplementação de fosfato é indicada apenas em pacientes sintomáticos, com níveis séricos de fosfato muito baixos ou que apresentam um defeito tubular renal causador de perda crônica de fosfato. Esses pacientes frequentemente necessitam de suplementação adicional de cálcio e análogo de vitamina D.^{[49] [50]} Os sintomas de hipofosfatemia são raros, a menos que o nível plasmático de fosfato seja de <0.64 mmol/L (2 mg/dL). A administração em longo prazo de suplementos de fosfato pode estimular a atividade da paratireoide (hiperparatireoidismo secundário), que pode causar maior queda nos níveis de fosfato.

Em curso

» Para minimizar a estimulação da paratireoide, um dos metabólitos ativos da vitamina D (calcitriol) é administrado em associação à terapia de fosfato. Há risco de hipercalcemia com reposição suprafisiológica de calcitriol; portanto, as taxas de excreção de cálcio urinário de 24 horas ou amostras de taxas de cálcio/ creatinina urinária são recomendadas para determinar a adequação do tratamento.

» Em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, a reposição de fosfato é confinada aos pacientes com doença óssea sintomática, pois há evidências de que o tratamento possa acelerar a nova formação óssea. Além disso, a reposição excessiva de fosfato no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X pode estar associada à acidose tubular renal e pode causar nefrocalcinose.[54] Pacientes com osteomalácia oncogênica apresentam características clínicas, bioquímicas e radiológicas semelhantes às do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, mas precisam com frequência de tratamento mais agressivo até que o tumor seja localizado e cirurgicamente removido.[49]

» A dose dos suplementos de cálcio depende do quadro clínico e do nível de cálcio sérico. Doses mais elevadas que as doses abaixo podem ser necessárias em pacientes com síndromes de má absorção. As preparações de citrato são preferenciais em pacientes com acloridria, aqueles que recebem inibidores da bomba de prótons e pacientes idosos, em virtude da melhor absorção.

Novidades

Radiação ultravioleta B (UV-B)

Câmaras de bronzamento artificial e outros dispositivos de radiação UV-B foram usados para tratar a deficiência de vitamina D em idosos e em síndromes de má absorção.^{[55] [56]} Além disso, a densidade mineral óssea melhorou como resultado de tal tratamento.^[57]

Recomendações

Monitoramento

Os níveis de 25-hidroxivitamina D do paciente devem ser verificados aproximadamente 2 a 3 meses após o início da terapia. Adultos em tratamento de longo prazo necessitam de acompanhamento contínuo com monitoramento anual de sinais e sintomas de osteomalácia e de possível tratamento excessivo com vitamina D. Os níveis séricos de fosfato, cálcio, creatinina, vitamina D e paratormônio (PTH) devem ser obtidos anualmente, e os níveis urinários de cálcio de 24 horas precisam ser medidos periodicamente. A densidade óssea também é monitorada.

Para pacientes que precisam de tratamento com calcitriol em altas doses e fosfato, cálcio sérico, fosfato, nível de paratormônio (PTH) e amostra de cálcio urinário: a taxa de creatinina deve ser verificada a cada 3 meses, e as doses dos medicamento ajustadas de acordo. Além disso, uma ultrassonografia renal basal é recomendada para se avaliar nefrocalcinose ou nefrolitíase.^[49]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com o seu médico caso ocorram sintomas como dor óssea surda e progressiva e fraqueza muscular. O medicamento deve ser tomado conforme orientado, pois uma quantidade maior ou menor pode ter efeitos adversos. Adicionalmente, deve-se garantir a exposição solar ao ar livre diária e sensata na pele.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
fraturas por insuficiência ou pseudofraturas	longo prazo	média
Na radiografia, as pseudofraturas, também conhecidas como zonas de Looser ou fraturas de Milkman, representam faixas radioluzentes perpendiculares à superfície dos ossos. Analgesia para dor óssea e tratamento da causa subjacente da osteomalácia são suficientes.		
hiperparatireoidismo secundário	variável	média
A administração em longo prazo de suplementos de fosfato pode estimular a atividade da paratireoide, que por sua vez pode causar maior queda nos níveis de fosfato. Para minimizar a estimulação da paratireoide, um dos metabólitos ativos da vitamina D é administrado em associação à terapia de fosfato.		
calcificação metastática na insuficiência renal	variável	média
Durante a reposição de cálcio e fosfato, especialmente em pacientes com insuficiência renal, há risco elevado de formação de complexos de fosfato e cálcio. Se o produto cálcio-fosfato exceder $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, haverá risco elevado de calcificação metastática.		
hipercalcemia	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
A hipercalcemia pode resultar da reposição excessiva de vitamina D ou cálcio, especialmente no contexto de comprometimento renal. O tratamento consiste em interromper a suplementação de cálcio e vitamina D até que o nível de cálcio se normalize. A hidratação agressiva com ou sem terapia com furosemida é necessária no quadro agudo.		
hipercalcúria e nefrolitíase	variável	baixa
Níveis elevados de cálcio sérico relacionados à reposição excessiva de vitamina D ou cálcio podem causar hipercalcúria. A medição periódica da excreção de cálcio urinário de 24 horas ou a taxa cálcio/creatinina urinária evitam o risco de hipercalcúria e a complicação de formação de nefrolitíase. Os níveis de suplementação de cálcio e vitamina D são ajustados para se manter o nível urinário de cálcio na faixa normal.		

Prognóstico

O desfecho clínico depende da causa subjacente e adesão às terapias.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines

Publicado por: Cystic Fibrosis Trust

Última publicação em:
2011

Internacional

Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Diretrizes de tratamento

Europa

European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines

Publicado por: Cystic Fibrosis Trust

Última publicação em:
2011

Internacional

Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

América do Norte

Dietary reference intakes for calcium and vitamin D

Publicado por: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

Última publicação em:
2010

Oceania

Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement

Publicado por: Australian and New Zealand Bone and Mineral Society; Endocrine Society of Australia; Osteoporosis Australia

Última publicação em: 2012

Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement

Publicado por: Australasian Paediatric Endocrine Group; Paediatric Bone Australasia

Última publicação em: 2006

Artigos principais

- Holick MF, Brinkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-1930. [Texto completo](#)

Referências

1. Bischof F, Basu D, Pettifor JM. Pathological long-bone fractures in residents with cerebral palsy in a long-term care facility in South Africa. Dev Med Child Neurol. 2002;44:119-122. [Texto completo](#)
2. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, et al. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. Lancet. 1993;342:1459-1460.
3. Silve C. Hereditary hypophosphatasia and hyperphosphatasia. Curr Opin Rheumatol. 1994;6:336-339.
4. Luni FK, Khan AR, Prashar R, et al. Fanconi syndrome and antiretrovirals: it is never too late. Am J Ther. 2016;23:e558-e560.
5. Patel SM, Graff-Radford J, Wieland ML. Valproate-induced Fanconi syndrome in a 27-year-old woman. J Gen Intern Med. 2011;26:1072-1074. [Texto completo](#)
6. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81:353-373. [Texto completo](#)
7. Harris NS, Crawford PB, Yangzom Y, et al. Nutritional and health status of Tibetan children living at high altitudes. N Engl J Med. 2001 Feb 1;344(5):341-7. [Texto completo](#)
8. Sedrani SH. Are Saudis at risk of developing vitamin D deficiency? Saudi Med J. 1986;7:427-433.
9. Drezner MK, McGuire JL, Marks SC. Metabolic bone disease. In: Kelley W, ed. Textbook of internal medicine. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 1992.
10. Finch PJ, Ang L, Eastwood JB, et al. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in South London. Q J Med. 1992;83:439.
11. Ashwell M, Stone EM, Stolte H, et al. UK Food standards agency workshop report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. B J Nutr. 2010;104:603-611.
12. Holick MF, Brinkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-1930. [Texto completo](#)
13. Eddy RL. Metabolic bone disease after gastrectomy. Am J Med. 1971;50:442.

14. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, et al. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab.* 2009;35:544-557.
15. Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, et al. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obesity Surg.* 2010;20:181-187.
16. Al-Shoha A, Qiu S, Palnitkar S, et al. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *Endocr Pract.* 2009;15:528-533.
17. Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, et al. Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. *Obes Surg.* 2014;24:343-348.
18. Martin KJ, Slatopolsky E. Renal osteodystrophy. In: Becker KL, Bilezikian JP, Remner WJ, et al., eds. *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* New York, NY: J.B. Lippincott Company; 1990:457-463.
19. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, et al. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3979. [Texto completo](#)
20. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med.* 1982;307:217-221.
21. Ott SM, Maloney NA, Klein GL, et al. Aluminium is associated with low bone formation in patients receiving chronic parenteral nutrition. *Ann Intern Med.* 1983;98:910.
22. Wang Y, Yin Y, Gilula LA, et al. Endemic fluorosis of the skeleton: radiographic features in 127 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:93-98. [Texto completo](#)
23. Cystic Fibrosis Trust. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. February 2011. <http://www.cysticfibrosis.org.uk/> (last accessed 9 May 2016). [Texto completo](#)
24. Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve.* 1994;17:578-580.
25. Marie PJ, Pettifor JM, Ross FP, et al. Histological osteomalacia due to dietary calcium deficiency in children. *N Engl J Med.* 1982;307:584-588.
26. Bishop N. Rickets today: children and sunshine (editorial). *N Engl J Med.* 1999;341:602.
27. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci.* 2005;329:57.
28. De Boer WA, Tytgat GN. A patient with osteomalacia as single presenting symptom of gluten-sensitive enteropathy. *J Intern Med.* 1992;232:81.
29. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. 2016 Jan 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)

30. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:860-868.
31. Reddy Munagala VV, Tomar V. Images in clinical medicine: osteomalacia. *N Engl J Med*. 2014;370:e10. [Texto completo](#)
32. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, et al. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:479-490.
33. Eguchi H, Tsuruta M, Tani J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced Fanconi's syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B. *Intern Med*. 2014;53:233-237. [Texto completo](#)
34. Brow TT. Challenges in the management of osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV infection. *Top Antivir Med*. 2013;21:115-118. [Texto completo](#)
35. Chen TL, Hirst MA, Cone CM, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D resistance, rickets, and alopecia: analysis of receptors and bioresponse in cultured skin fibroblasts from patients and parents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:383-388.
36. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:1-15.
37. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. November 2010. <http://nationalacademies.org> (last accessed 29 April 2016). [Texto completo](#)
38. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful solution for health. *J Investig Med*. 2011;59:872-880.
39. National Osteoporosis Foundation. Get the facts on calcium and vitamin D. <http://www.nof.org/> (last accessed 9 May 2016). [Texto completo](#)
40. Klein GL. Nutritional rickets and osteomalacia. In: Favus M, et al., ed. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1993.
41. Kaur G, Singh P, Mittal N, et al. Resolution of "salt and pepper" appearance of the skull with vitamin D therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:S194-S197. [Texto completo](#)
42. Saghafi M, Azarian A, Hashemzadeh K, et al. Bone densitometry in patients with osteomalacia: is it valuable? *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10:180-182. [Texto completo](#)
43. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76:1536-1538. [Texto completo](#)
44. Carter T, Nutt J, Simons A, et al. Bilateral femoral neck insufficiency fractures secondary to vitamin D deficiency and concurrent corticosteroid use - a case report. *Arch Osteoporos*. 2014;9:172.
45. Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, et al. Calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1702-E1709.

46. Frame B, Parfitt AM. Osteomalacia: current concepts. *Ann Intern Med.* 1978 Dec;89(6):966-82.
47. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med.* 1993;95:519.
48. Basha B, Rao DS, Han ZH, et al. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med.* 2000;108:296.
49. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R53-R77. [Texto completo](#)
50. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381-1388. [Texto completo](#)
51. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2010;24:928-930.
52. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:854.
53. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:677-81. [Texto completo](#)
54. Verge CF, Lam A, Simpson JM, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Eng J Med.* 1991;325:1843-1848.
55. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res.* 1998;13:12380.
56. Koutkia P, Lu Z, Chen TC, et al. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology.* 2001;121:1485-1488.
57. Tangpricha V, Turner A, Spina C, et al. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1645. [Texto completo](#)

Imagens

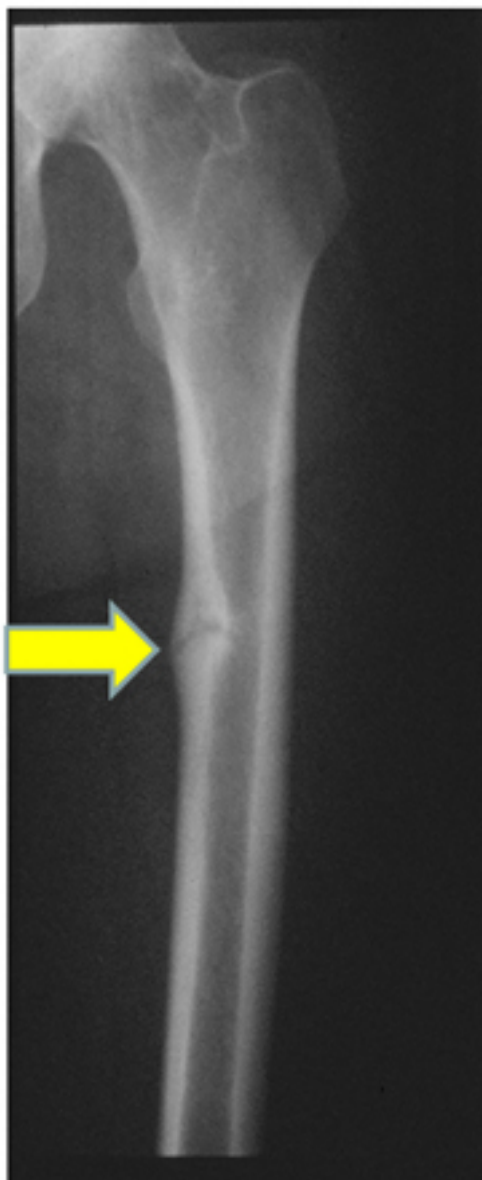


Figura 1: Radiografia da haste femoral em paciente com osteomalácia demonstrando "pseudofratura" (também conhecida como zona de Looser) no aspecto medial da haste femoral média

Do acervo de Bridget Sinnott, MD; usado com permissão

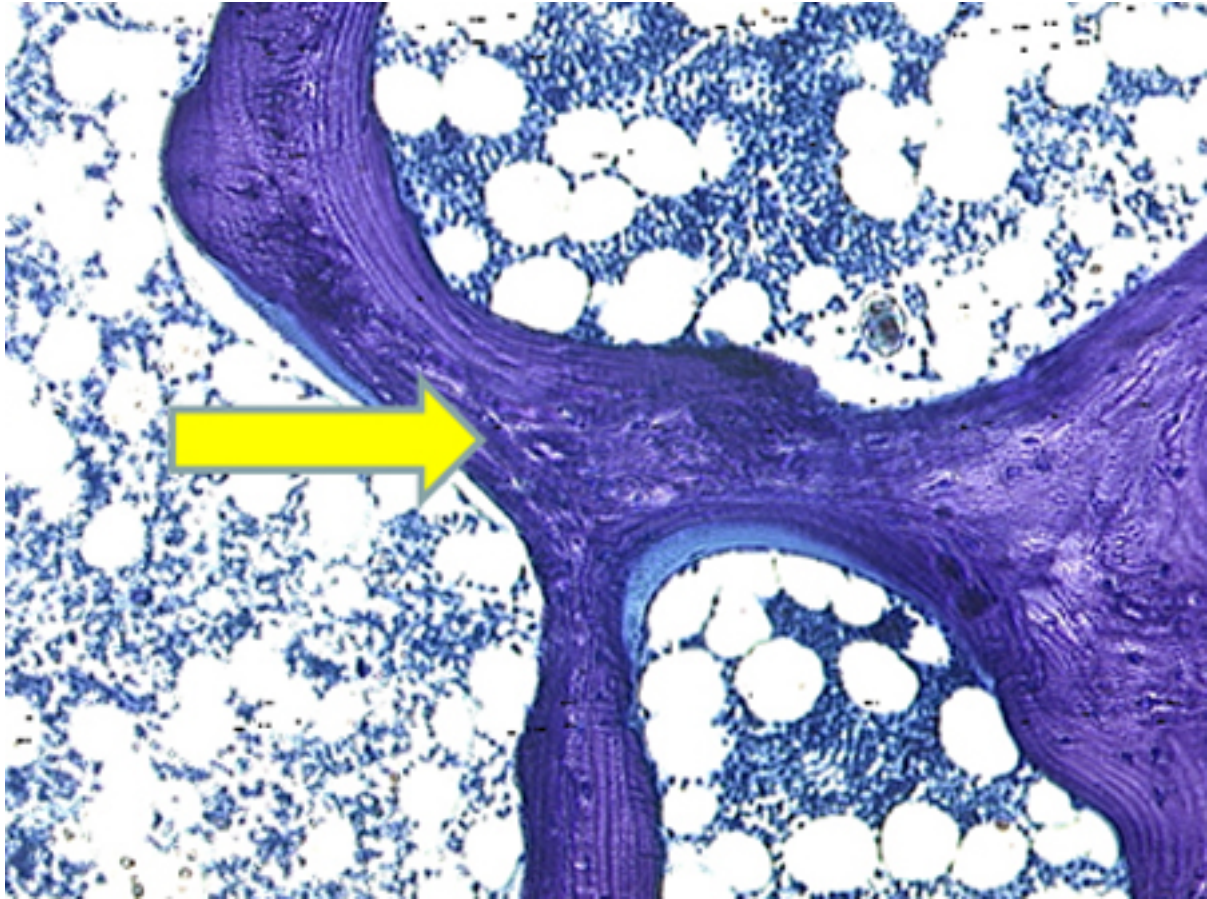


Figura 2: Fotomicrografia de biópsia óssea transilfaca normal demonstrando osteoide mineralizado (mostrado em roxo)

Do acervo de Bridget Sinnott, MD; usado com permissão

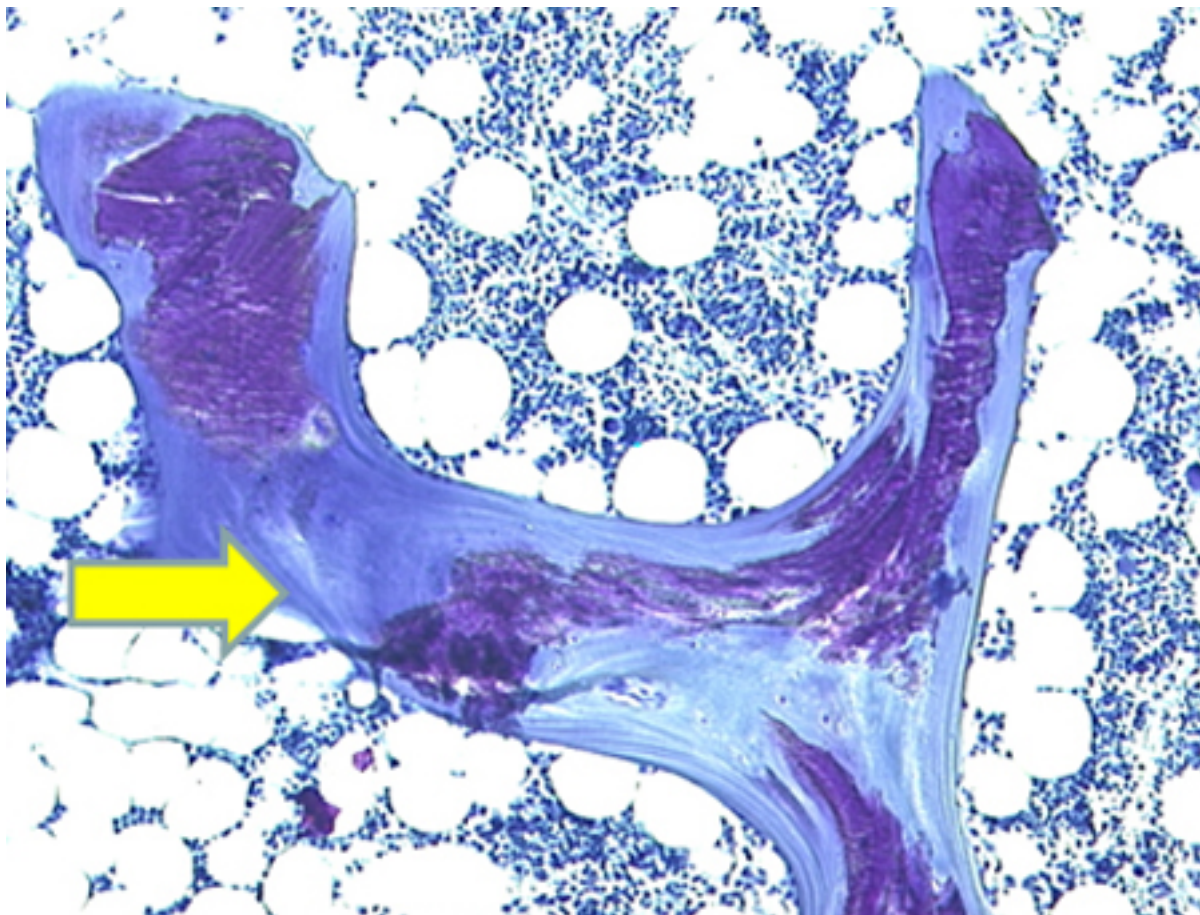


Figura 3: Fotomicrografia de biópsia óssea transilíaca de um paciente com osteomalácia demonstrando osteoide desmineralizado (mostrado em roxo). A largura dos osteoides é aumentada substancialmente

Do acervo de Bridget Sinnott, MD; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Bridget Sinnott, MD

Associate Professor

Medical College Georgia, Augusta, GA

DIVULGAÇÕES: BS declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Bridget Sinnott would like to gratefully acknowledge Dr Jelena Kravarusic, a previous contributor to this monograph. JK declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Udaya Kabadi, MD, FRCP(C), FACP, FACE

Director

Endocrinology, Department of Internal Medicine, VA Medical Center, University of Iowa, Iowa City, IA

DIVULGAÇÕES: UK declares that he has no competing interests.

Stephan Scharla, MD

Department of Internal Medicine

Endocrinology & Diabetes, LMU University Munich, Munich, Germany

DIVULGAÇÕES: None declared.