

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PREVALÊNCIA DE BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES
ADOLESCENTES E ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

ROBERTA VANACOR

Porto Alegre

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PREVALÊNCIA DE BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES
ADOLESCENTES E ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

ROBERTA VANACOR

Orientadora: Dra Tânia Weber Furlanetto

**Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do título
de Doutor**

Porto Alegre

2012

Dedicatória

Aos pacientes com Fibrose Cística dedico humildemente este trabalho. Em sua maioria receberam o convite para participar do estudo com um sorriso no rosto. É bem verdade que durante a pesquisa pude perceber que a felicidade pode estar nas pequenas coisas, traduzindo um estado de espírito. Aprendi com eles. A não se limitar. A jamais desistir. A desejar incessantemente ser completo e buscar na diferença forças para seguir em frente. Aos familiares desses pacientes que com dedicação e amor souberam transmitir valores essenciais. Estendo essa dedicatória a todos aqueles que buscam a recuperação da saúde, aos profissionais que a promovem e aos governantes que a apoiam.

Agradecimentos

À Professora Dra Tânia Weber Furlanetto, idealizadora de mais esse projeto, por me ensinar que é preciso persistir, mesmo quando temos que refazer o caminho várias vezes até alcançar a satisfação. Por me fazer crer que o aprendizado não fica restrito ao resultado alcançado, mas sim à trajetória desenvolvida.

À equipe que auxiliou na condução e concretização desse trabalho: Dr Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, residentes de Medicina Interna, Dra Aline Maria Ascoli, Dra Aline Zimmermann de Azambuja, Dr Luciano Scopel, Dra Patrícia Vargas dos Santos, doutorando Bruno Pellini Corte, biomédica Natália Aydos Marcondes e nutricionista Fabiana Viegas Raimundo.

Ao Prof. Dr Paulo de Tarso Roth Dalcin pelo conhecimento compartilhado e apoio dedicado ao desenvolvimento deste estudo. Ao Dr Fernando de Abreu e Silva que organizou o cuidado dos pacientes com fibrose cística em nosso meio.

À farmacêutica-bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do HCPA, Rosana Scalco pela excelência e disponibilidade.

Às chefias do CEVS/SES/RS, Dr Celso dos Anjos, da VISA/RS, Dra Sirlei Famer e do NVES/RS, Leonor Cristina Torchetto Silveira pelo apoio dispensado, demonstrando profundo respeito à pesquisa desenvolvida nesse país. Às minhas queridas colegas Ana, Carol e Beth pela compreensão e apoio incondicional.

Agradecimento Especial

À minha Mãe pelo amor sem limites, por entender a minha ausência nos momentos de estudo. Ao meu Pai (*in memoriam*), saudade (...). Obrigada por me ensinar os valores que embasam o meu caráter.

Aos meus queridos irmãos por me ensinar a compartilhar e por demonstrar inúmeras vezes que o essencial cabe no espaço de um abraço. À família. Aos amigos.

À Tânia por ter estado comigo nos momentos mais difíceis, quando segurou firme na minha mão e nunca mais soltou.

Ao meu marido, meu amor, Frederico. Pela generosidade, que mesmo momentaneamente distante dos olhos sempre esteve tão perto. Que me faz ser uma pessoa melhor. Ao nosso presente, ao nosso futuro, às nossas certezas. Uma vida só é pouco para viver esse amor!

“Cuidado com os seus pensamentos, pois eles se tornam palavras. Cuidado com suas palavras, pois elas se tornam ações. Cuidado com suas ações, pois elas se tornam hábitos. Cuidado com seus hábitos, pois eles se tornam seu caráter. Cuidado com seu caráter, pois ele se torna seu destino. O que nós pensamos nos tornamos.”

Margareth Thatcher

RESUMO

Introdução: Com o aumento da expectativa de vida dos pacientes com Fibrose Cística (FC), a saúde óssea têm sido objeto de estudo a fim de otimizar a qualidade de vida desses pacientes. A prevalência de massa óssea baixa e os fatores de risco associados são altamente variáveis dependendo da população estudada.

Objetivos: Determinar a prevalência de massa óssea baixa em pacientes adolescentes e adultos com FC e estudar os fatores potencialmente associados.

Métodos: Densidade mineral óssea foi determinada por DXA na coluna lombar em todos os pacientes e no fêmur em pacientes ≥ 20 anos. Avaliações nutricionais, bioquímicas e pulmonares foram realizadas. Dados referentes ao tratamento farmacológico foram coletados.

Resultados: 58 pacientes foram incluídos no estudo (25 homens/ 33 mulheres), média de idade de 23,9 anos (16-53). Massa óssea baixa foi verificada em 20,7% dos pacientes. Não houve histórico de fratura. Z-score da coluna lombar associou-se positivamente com IMC ($r= 0,3$; $p= 0,022$), VEF1% ($r=0,415$; $p=0,001$). A média do Z-score da coluna foi mais alta nas mulheres que nos homens ($p=0,001$), em pacientes que não possuíam insuficiência pancreática ($p=0,02$) e em pacientes que não haviam sido hospitalizados no período de três meses ($p=0,032$). Os fatores encontrados como preditores independentes de Z-score da coluna lombar foram sexo masculino e IMC.

Conclusão: Massa óssea baixa é frequente em pacientes com FC e está associada ao IMC, o qual provavelmente reflete a severidade da doença, e ao sexo masculino. Esforços devem ser empreendidos com o objetivo de manter esses pacientes com perfil nutricional adequado.

Palavras-chaves: Fibrose cística, densidade óssea, massa óssea.

ABSTRACT

Background: Survival of cystic fibrosis (CF) patients has increased, so bone health could be important for the quality of life of affected patients. Several studies described lower bone mass density (BMD) in patients with CF, which increased fracture risk.

Objective: The aim of this study was to evaluate the prevalence of low BMD as well as to evaluate the factors associated with bone mass in these patients.

Methods: BMD was measured by DXA in lumbar spine (L1-L4), in patients ≤ 19 years-old, or lumbar spine and femur (total and neck) in patients ≥ 20 years-old. Evaluations of nutritional status, biochemical parameters and lung function were performed. Medications were obtained from medical records

Results: Fifty-eight patients were included in the study (25 males/33 females), mean age 23.9 years (16-53). The prevalence of bone mass below the expected range for age at any site was 20.7%. None of the subjects had history of fracture. Lumbar spine Z-score in FC patients correlated positively with BMI ($r= 0.3$, $p=0.001$), and with FEV1 (%predicted) ($r=0.415$, $p=0.022$). Mean lumbar spine Z-score were higher in women ($p=0.001$), in patients with no pancreatic insufficiency ($p=0.032$), and in patients with no hospitalization in the last 3 months ($p=0.02$). BMI ($p= 0.001$) and sex ($p=0.001$) were independently associated with the Z-score in the lumbar spine.

Conclusion: Low bone mass is a frequent problem in patients with CF, being associated with BMI, which could reflect disease intensity, and male sex. A larger effort should be made to keep these patients well-nourished.

Keywords: Cystic fibrosis, bone, bone density, bone mass.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Incidência de homozigotos e portadores para Fibrose Cística em cinco estados Brasileiros, expressos em 1 a cada n indivíduos, com intervalo de confiança de 95%.....	22
Tabela 2. Classificação das mutações do gene CFTR.....	24
Tabela 3. Ingestão diária recomendada de vitaminas para pacientes com Fibrose Cística.....	49
Tabela 4. Classificação dos níveis séricos de vitamina D em ng/mL.....	57
Tabela 5. RDA e EAR para o Cálcio (mg/dia).....	62
Tabela 6. RDA para o Magnésio (mg/dia).....	65
Tabela 7. Níveis séricos de 25 (OH)vitamina D e hormônio da paratireóide (PTH) em pacientes com fibrose cística.....	70
Tabela 8. Doses recomendadas de vitamina D para pacientes com Fibrose Cística de acordo com a faixa etária.....	71
Tabela 9. Estudos (n=30) avaliados que descrevem prevalência de baixa massa óssea e ou fratura, em pacientes com Fibrose Cística.....	84
Tabela 10. Fatores potencialmente associados à baixa massa óssea em pacientes com Fibrose Cística, relatados nos 30 estudos avaliados.....	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência dos diferentes patógenos causadores de infecção das vias aéreas de acordo com a idade do paciente com fibrose cística.....	38
Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos da doença óssea, associados à Fibrose Cística.....	51
Figura 3. Manejo do paciente com Fibrose Cística com relação à doença óssea.....	80
Figura 4. Fluxograma do processo de revisão dos artigos.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS

FC	Fibrose Cística
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> - Gene Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raios X
OMS	Organização Mundial de Saúde
T-score	Número de desvios-padrão da média de adultos jovens
Z-score	Número de desvios-padrão da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
Cl ⁻	Íon Cloro
Na ⁺	Íon Sódio
K ⁺	Íon Potássio
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i> – Adenosina Monofosfato Cíclica
DPN	Diferença de Potencial Nasal
IRT	Tripsinogênio Imunorreativo
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
CV	Capacidade Vital
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo de uma Expiração Máxima
FEV 25-75%	Curva Fluxo Volume
Escore SK	Escore Shwachman -Kulczycki

DIOS	Síndrome de Obstrução Intestinal Distal
CBAVD	Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens - Ausência Congênita Bilateral dos Vasos Deferentes
IMC	Índice de Massa Corporal
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
BMO	Baixa Massa Óssea
25-OHD	Calcidiol
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol
PTH	Hormônio da Paratireoide
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i> – Necessidade média estimada
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i> – Ingestão diária recomendada
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
QCT	Tomografia Computadorizada Quantitativa
PCR	Proteína C Reativa
O ₂	Oxigênio
petCO ₂	Pressão de dióxido de carbono presente no ar exalado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Fibrose Cística.....	19
2.1.1 Epidemiologia.....	19
2.1.2 Genética.....	23
2.1.3 Diagnóstico.....	28
2.1.3.1 Eletrólitos no suor.....	30
2.1.3.2 Análise Genética.....	32
2.1.3.3 Medida da diferença de Potencial Nasal.....	33
2.1.3.4 Teste de Triagem Neonatal.....	34
2.1.4 Manifestações Clínicas e Correlação genótipo-fenótipo.....	36
2.1.4.1 Trato Respiratório.....	37
2.1.4.2 Trato Gastrointestinal.....	42
2.1.4.3 Desordens Muscoloesqueléticas.....	44
2.1.4.4 Infertilidade.....	45
2.2 Aspectos Nutricionais na Fibrose Cística.....	46
2.3 Metabolismo Ósseo.....	50
2.3.1 Fisiopatologia da Doença Óssea.....	50
2.3.2 Deficiências Nutricionais Relacionadas ao Metabolismo Ósseo....	53
2.3.2.1 Vitamina D.....	53
2.3.2.2 Cálcio e Fósforo.....	60
2.3.2.3 Magnésio.....	65

2.3.3 Importância da Vitamina D e demais micronutrientes em pacientes com FC.....	67
2.4 Avaliação da Densidade Mineral Óssea.....	73
2.5 Prevalência de Baixa Massa Óssea em pacientes com FC.....	81
3. MARCO TEÓRICO.....	94
4. JUSTIFICATIVA.....	95
5. OBJETIVOS.....	96
5.1 Objetivo principal.....	96
5.2 Objetivo secundário.....	96
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....	97
7. ARTIGO EM INGLÊS.....	120
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	139
9. ANEXOS.....	140

1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença metabólica genética caracterizada pela disfunção das glândulas exócrinas, incluindo pâncreas, glândulas sudoríparas e glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo. Ocorre pela transmissão de duas cópias anormais do gene do regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR), localizado no cromossomo 7. Existem mais de 1900 mutações descritas no gene CFTR, a maioria delas é muito rara, sendo a mais frequente denominada deltaF508, correspondendo a 48% das mutações encontradas em caucasoides afetados pela FC, na população brasileira(1, 2).

A confirmação diagnóstica é realizada através da identificação da mutação em ambos os alelos do gene CFTR ou teste de eletrólitos no suor positivo (cloreto igual ou maior que 60mEq/L), em dois momentos distintos, ou teste de diferença de potencial nasal positivo. Já a expressão fenotípica é variável e dependente do tipo de mutação, bem como de fatores ambientais (3-6).

No organismo, a proteína CFTR se localiza nas superfícies apicais das células epiteliais e é um canal de cloro. A disfunção do canal leva a um distúrbio do transporte de cloro através dos epitélios em sua superfície luminal e a um influxo compensatório de sódio para manter a eletroneutralidade, gerando então o influxo de água, o que leva a desidratação da superfície celular, com formação do muco espesso, característico da doença(7).

A doença caracteriza-se também por uma extensa disfunção das glândulas exócrinas, a qual resulta em um vasto conjunto de manifestações e complicações. Os produtos de secreção das glândulas mucosas no pulmão e no trato gastrintestinal apresentam alterações físicas, tornando-se marcadamente espessas e viscosas. As

complicações clínicas associadas com essas alterações incluem o desenvolvimento de bronquite crônica supurativa com destruição do parênquima pulmonar, insuficiência pancreática, causando má-absorção e desnutrição e diabetes mellitus, doença hepática e comprometimento do sistema reprodutor masculino e feminino(8).

A má nutrição na fibrose cística constitui um dos mais graves e difíceis desafios no manejo dos pacientes. O quadro policarenal que vai se instalando é quase uma constante, mas não é uniforme e pode manifestar-se por facetas variadas, entre as quais: parada do crescimento, emagrecimento acentuado, deficiências nutricionais específicas, puberdade retardada e grande comprometimento da função pulmonar(9).

Adicionalmente, em pacientes adultos com FC o metabolismo ósseo pode vir a ser alterado por múltiplos mecanismos, como a homeostase anormal do cálcio, estado nutricional, inflamações crônicas ou inatividade em decorrência dos distúrbios respiratórios. Estudos têm demonstrado que pacientes com FC possuem baixa densidade mineral óssea (DMO), quando comparados à população normal(10).

A prevalência de baixa DMO em pacientes com FC é variável dependendo do subgrupo estudado. Embora possivelmente multifatorial, a baixa DMO é um fator importante para risco de fratura(11). Já a osteoporose é descrita como uma doença sistêmica caracterizada pela DMO diminuída e deterioração do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade e susceptibilidade a fraturas(12).

Como a expectativa de vida de pacientes com FC tem passado dos 25 anos a atenção a respeito das complicações provenientes da doença, em particular, a saúde óssea, vem sendo estudada com o objetivo de otimizar sobrevida e qualidade de vida desses pacientes a longo prazo(13). Estima-se que em 1960, pacientes com FC possuíam uma expectativa de vida em média de 10 anos, ao passo que no ano de 2000 a média estaria passando da quarta década de vida(11).

Diversos estudos têm observado baixa DMO em adultos com aumento do risco de fraturas. Estas acabam gerando impacto na morbidade de pacientes com FC, resultando em dor e deterioração do estado respiratório(14). Achados demonstram que o percentual de fratura encontrado é comparável ao relatado em mulheres pós-menopausa com doença osteoporótica não tratada, sendo que pacientes com FC são mais jovens(11).

É relevante ressaltar que há fatores que se associam independentemente à redução de DMO na FC como: carência nutricional, sexo masculino, presença da mutação deltaF508 e comprometimento grave pulmonar (14). Outros fatores de risco associados seriam o uso de corticosteroides, hipogonadismo, redução da atividade física, absorção prejudicada de cálcio e vitaminas lipossolúveis, infecções crônicas e o excesso de citocinas pró-inflamatórias(15).

Entre as vitaminas lipossolúveis, a deficiência de vitamina D é bastante comum em pacientes com FC e pode ser considerada como sendo um fator que contribui para a doença óssea. Deste modo, a suplementação é recomendada para todas as faixas etárias dos indivíduos com FC, assim como a aferição dos níveis de vitamina D a fim de que se mantenham níveis séricos adequados (16-18).

A densitometria óssea realizada por absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 1994, como padrão ouro para o diagnóstico de osteoporose(19). Os laudos densitométricos expressam a DMO em g/cm^2 , sendo que o resultado final a ser interpretado para fins diagnósticos é expresso em T-score (número de desvios-padrão da média de mulheres adultas jovens) e ou Z-score (número de desvios-padrão da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo), dependendo da faixa etária(20).

Em 2004, a OMS definiu os critérios atualmente utilizados no diagnóstico da saúde óssea, baseados na DMO óssea do colo do fêmur, coluna ou quadril total para homens ≥ 50 anos e mulheres pós-menopausa comparados aos dados obtidos em mulheres caucasianas de 20-29 anos(20). Os critérios são os seguintes:

- a) normal: T-score até $-1,00$ desvio-padrão;
- b) osteopenia: T-score entre $-1,00$ até $-2,50$ desvio-padrão;
- c) osteoporose: T-score $\leq -2,50$ desvio-padrão.

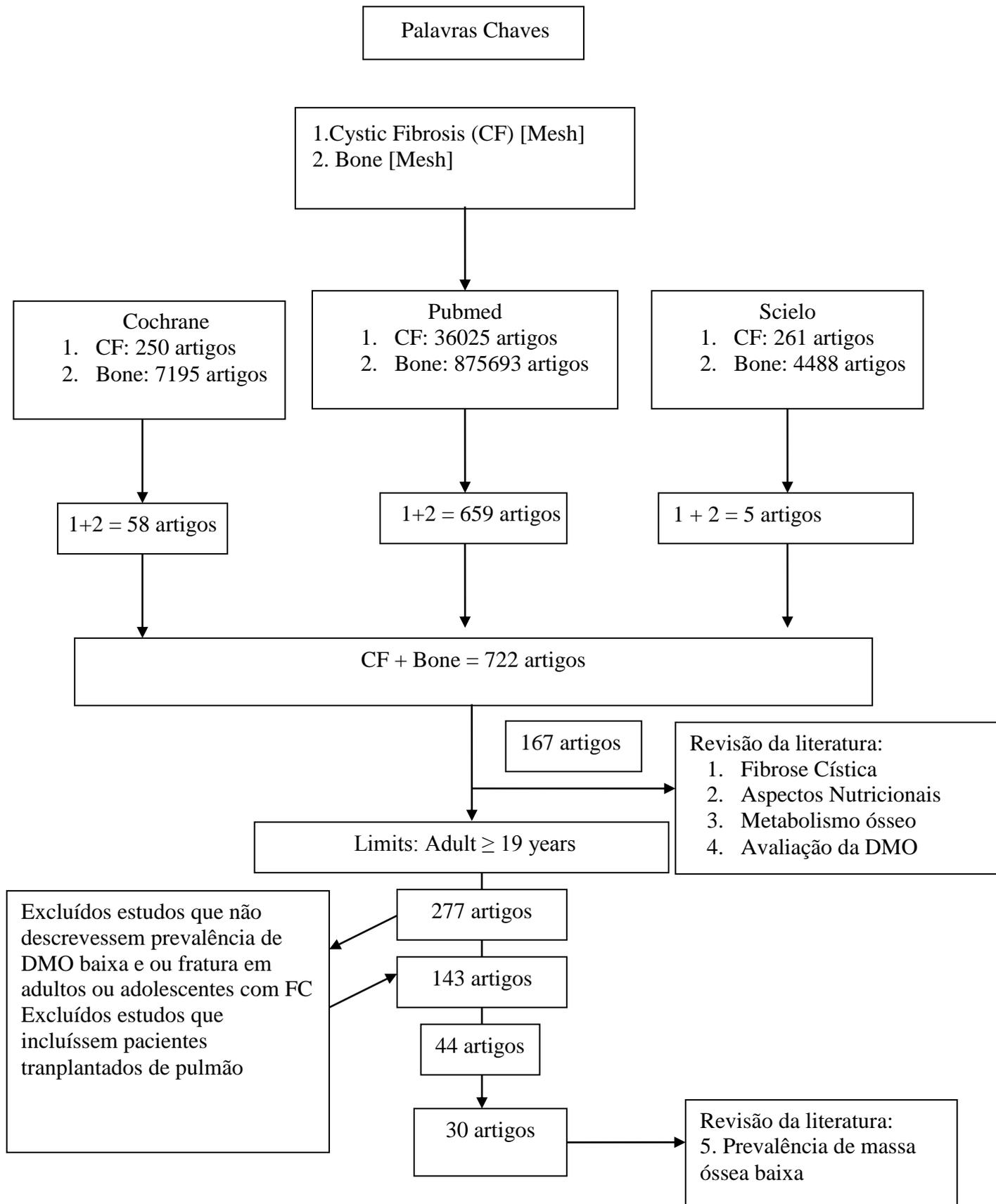
A International Society for Clinical Densitometry (ISCD), em publicação oficial de 2007, também recomenda o uso do T-score e dos critérios diagnósticos da OMS apenas para mulheres após a menopausa e para homens com idade igual ou superior a 50 anos. Em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos, recomenda a utilização do Z-score, com a seguinte classificação(21):

- a) massa óssea abaixo do estimado para a faixa etária: Z-score $\leq -2,00$;
- b) massa óssea dentro do estimado para a faixa etária: Z-score $> -2,00$.

Estudos conduzidos em adultos com FC demonstram que cerca de 20 a 34% possuem Z-score estimado para a faixa etária inferior a -2 , enquanto 10% possuem T score abaixo de $-2,5$ desvio-padrão (17). Conhecer os mecanismos envolvidos na redução da DMO em pacientes com FC pode vir a otimizar futuras intervenções terapêuticas (14).

Em nosso meio não há estudos sobre a prevalência de baixa DMO em pacientes com FC. A fisiologia da doença óssea associada aos pacientes com FC não é totalmente clara. Desde modo, justifica-se que estudos sejam realizados de forma a evitar os efeitos negativos relacionados a doença óssea na idade adulta em pacientes com FC. Para isto, é preciso conhecer quais são os fatores associados.

2. Revisão da Literatura



2.1 Fibrose Cística

2.1.1 Epidemiologia

FC é considerada a doença genética mais comum na população caucasóide com uma incidência de 1/2500 nascimentos (22). Já em outras populações a incidência tende a ser menor e bastante variável, uma vez que em populações latino-americanas a incidência pode variar de 1/4000 a 1/10000 nascimentos e 1/350000 no Japão. Em populações asiáticas e africanas a incidência é rara(23).

Estima-se que aproximadamente 60000 indivíduos com FC vivam em países desenvolvidos, sendo que quase metade destes em idade adulta. A expectativa de vida de pacientes com FC tem aumentado substancialmente nas últimas quatro décadas. Se em meados da década de 70 ter FC significava mortalidade no primeiro ano de vida, dados do registro norte-americano demonstram que a idade mediana de sobrevivência é, atualmente, de 36,9 anos. Deste modo, com o aumento da sobrevivência, o número de adultos com FC tem aumentado progressivamente (24).

Apesar da sobrevivência nos Estados Unidos ter aumentado consideravelmente nos últimos 15 anos, esta melhora ficou restrita a pacientes de 2 a 15 anos. Os fatores que podem vir a ter contribuído para a sobrevivência, desde 1985, incluem a melhoria do manejo nutricional e a introdução de novas terapias durante este período. A melhoria mínima na sobrevivência entre os adultos pode ser explicada pelo fato de que novas terapias possuem um menor impacto na sobrevivência quando iniciada em pacientes mais velhos com doença pulmonar já estabelecida, ou se houver uma lacuna maior de tempo entre a introdução de novas terapias e seu impacto na sobrevivência em adultos(25).

Na Europa, a sobrevida na primeira infância mudou consideravelmente na metade dos anos 80. A mortalidade nos primeiros anos de vida é rara atualmente. Este fato está relacionado à melhoria contínua da gestão clínica sobre estes pacientes, gerando manejo adequado em situações de íleo meconial em neonatos com FC(26-28).

A sobrevida observada até 2003, de pacientes com FC nascidos em 1978 foi de 55% para o sexo masculino e 49% para sexo feminino. Para pacientes nascidos em 1988 e 1992, os dados foram, respectivamente, de 91 e 88% para sexo masculino, e 97 e 96%, para sexo feminino. Com o aumento da sobrevivência de pacientes com FC parece ser possível prever uma sobrevivência média de 50 anos de idade para os indivíduos nascidos em 2000(28).

Através de uma revisão publicada em 2009 por Buzzetti R e cols, utilizando dados de 15 estudos observacionais, pode-se inferir que a média de idade de sobrevida é de 36,4 anos na França, base de dados de 2003 e 37,4 anos na Alemanha e Estados Unidos, base de dados de 2007. Adicionalmente, estudos de coorte com diferentes datas de nascimento tornam igualmente possível a confirmação de uma estimativa de sobrevida em mais de 50 anos para os pacientes nascidos após 2000 (29).

FC tem sido diagnosticada já nos primeiros anos de vida. Em um estudo de coorte realizado entre 1985 e 1999, a mediana de idade de diagnóstico foi de 0,5 anos durante o período estudado. Entretanto, a média de idade diagnóstica aumentou de 2,6 anos para 4,5 anos, para pacientes que ingressaram no estudo em 1999. A crescente média de idade diagnóstica foi resultado de uma proporção crescente de pacientes diagnosticados após os 15 anos de idade. Esta proporção aumentou de 3 a 4%, entre 1985 a 1988, para 8 a 12% dos pacientes que entraram entre 1996 a 1999(25).

Em um estudo de coorte retrospectiva, realizado com 46 pacientes adultos diagnosticados entre 1990 e 2001, obteve-se uma média de idade de diagnóstico de $32 \pm$

11 anos, demonstrando que há um aumento do número de pacientes com FC diagnosticados já na idade adulta. Após a data de 1990 o percentual de indivíduos diagnosticados já adultos foi de 7 para 18%(30).

Tal fato pode ser atribuído à maior suspeição clínica e à melhora dos recursos diagnósticos. Somado a isto, de uma forma geral, os pacientes diagnosticados na vida adulta possuem formas não clássicas de FC. Eles apresentam doença respiratória crônica, porém de menor gravidade, menor frequência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e menor frequência de insuficiência pancreática, quando comparados aos pacientes com FC diagnosticados na infância. (30, 31).

Com relação aos fatores associados, um dos fatores prognósticos negativos para sobrevida pode estar relacionado ao gênero. Pacientes do sexo feminino possuem uma menor sobrevida (25, 28, 32-35). As razões para este fato não estão totalmente elucidadas, embora dados recentes tenham apontado para fatores hormonais, pela diferença dos hormônios estrogênicos e androgênicos sobre o CFTR. A hipótese é de que elevações fisiológicas de estrógeno inibiriam a secreção de cloreto, gerando espessamento do muco, aumentando a suscetibilidade para exacerbações agudas (36).

Outros fatores associados como situação socioeconômica familiar, exposição ao tabaco e outros poluentes, também têm impacto na sobrevida de pacientes com FC. Impacto negativo no peso, altura, função pulmonar, ocorre em todas as idades dos indivíduos com situação socioeconômica desfavorecida, promovendo maiores taxas de mortalidade nesse grupo de pacientes(37). Exposição passiva ao tabaco conduz a efeitos deletérios, comprometendo o crescimento em crianças, função pulmonar e aumentando as taxas de exacerbação(38, 39). Exposição a poluentes ambientais compromete o crescimento pulmonar em crianças e leva ao aumento da mortalidade em adultos(40).

No Brasil, não há estudos epidemiológicos que permitam estimar a incidência da doença e sobrevida dos pacientes. O que se sabe é que devido a grande heterogeneidade da população brasileira a incidência é variável nas diferentes regiões do país, conforme demonstrado na tabela 1. No Rio Grande do Sul, a estimativa de incidência é de 1:1587 indivíduos, sendo semelhante a encontrada no sul da Europa(1).

Tabela 1: Incidência de homozigotos e portadores para Fibrose Cística (FC) em cinco estados Brasileiros, expressos em 1 a cada *n* indivíduos, com intervalo de confiança de 95%.

Estado	Incidência de Homozigotos- FC	Incidência de Portadores- FC
Descendência Europeia: RS	1:1587 (504 -50005)	1:20 (12-36)
SC	1:12195 (2044-72690)	1:56 (23-135)
PR	1:6803 (1103-41720)	1:42 (17-102)
SP	1:32258 (3281-318549)	1:90 (29-282)
MG	1:21277 (2895-156449)	1:73 (27-198)
Total	1:7576 (3633-15802)	1:44 (31-63)
Descendência Africana	1:14085 (231-850965)	1:60 (8-458)

Fonte: Raskin, 2008(1).

Um estudo realizado com idade de diagnóstico entre 1970-1994 refere que o diagnóstico definitivo dos pacientes é realizado após os 3 anos de idade, o que similarmente ocorre em outros países da América Latina. No mesmo estudo a curva de sobrevivência era de 12,6 anos (41).

Análise de sobrevida realizada em um estudo com seguimento de 127 pacientes em Belo Horizonte/MG, entre 1977 e 1997, resultou em uma estimativa de sobrevida em 5 e 10 anos de respectivamente 80% e 73% (42). A probabilidade de sobrevida dos pacientes esteve fortemente associada ao desenvolvimento de insuficiência respiratória.

Nesse estudo, a média de idade ao diagnóstico foi de 4,7 anos, sendo que 36% dos casos foram diagnosticados no primeiro ano de vida e 62% até os 5 anos de idade(43).

Em Porto Alegre/RS , uma coorte de 94 pacientes adultos, acompanhada entre o período de 1998 e 2008, foi avaliada e 88,3% dos pacientes sobreviveram no período do estudo, sendo que possuíam idade média de 24 anos. A mediana da idade do diagnóstico de FC foi de 6 anos (de 0,1 a 44 anos), sendo que dezessete (18,1%) pacientes tiveram diagnóstico com idade igual ou maior que 18 anos (44).

Considerando que a sobrevida dos pacientes com FC está visivelmente aumentando, estudos epidemiológicos de mortalidade e sobrevivência são de especial relevância para a busca de novos conhecimentos, especialmente com relação a fisiopatologia da doença. Deste modo, será possível avaliar os fatores associados que potencialmente podem vir a modificar e complicar o curso desta doença.

2.1.2 Genética Molecular da FC

O gene que expressa a proteína transmembrana da fibrose cística (CFTR), está localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31). A expressão de CFTR em células epiteliais está relacionada a fisiopatologia da doença(45, 46).

A proteína CFTR se localiza na membrana apical das células epiteliais das vias aéreas, do intestino, dos tecidos reprodutivos, e das glândulas exócrinas. Funciona como um canal de Cl^- , responsável pelo transporte de íons e água. Além de funcionar como canal de cloro, o CFTR também age como regulador de condutância, exercendo efeitos modulatórios sobre outros canais iônicos (Na^+ e K^+)(7).

Segundo o Banco de Dados de Mutações da Fibrose Cística (Cystic Fibrosis Mutation Database - <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>), existem 1.903 mutações

identificadas ao longo do gene CFTR (acesso em fevereiro de 2012)(2). A tabela 2 mostra um sistema de classificação para as mutações mais comuns baseado nas alterações funcionais na codificação da proteína CFTR.

Tabela 2: Classificação das mutações do gene CFTR.

Classe	Efeito	Funcionalidade Proteína CFTR	Exemplos de mutações
I	Falta de produção da proteína	Não	W1282X, G542X
II	Processamento anormal da proteína	Não/substancialmente reduzida	deltaF508
III	Afeta a regulação do canal de Cl ⁻	Não/parcialmente reduzida	A455E
IV	Influxo reduzido de íons Cl ⁻	Sim	R117H R334W
V	Afeta a estabilidade da proteína	Sim	3849+10kb C→T IVS8-5T

Fonte: O’Sullivan, 2009(23).

Conforme descrito na Tabela 2, as mutações do gene CFTR são divididas em cinco classes(47), sendo que essa divisão corresponde ao mecanismo pelo qual é interrompida a função de CFTR, sendo:

- Classe I – Mutações que inibem ou reduzem a produção da proteína. Possui fenótipo bastante grave, uma vez que a proteína CFTR não é sintetizada corretamente. As mutações G542X e W1282X são as representantes mais comuns dessa classe.
- Classe II – Mutações que afetam o processamento da proteína. Impede que a proteína alcance a membrana celular para funcionar como uma canal de Cl⁻. A deltaF508 é a representante mais frequente dessa classe.

- Classe III – Mutações que afetam a regulação do canal de Cl^- .

Há produção e transporte da proteína CFTR à membrana celular, porém o canal não responde à estimulação de cAMP, ou seja, não há regulação correta do canal de Cl^- . Os fenótipos podem variar de graves, nos casos em que não há funcionalidade do canal de Cl^- , a leves, nos casos em que há diminuição da funcionalidade do canal de Cl^- .

- Classe IV – Mutações que afetam o transporte de Cl^- .

Há produção e transporte da proteína CFTR à membrana celular, o canal de Cl^- responde a estímulos, porém há um influxo reduzido de íons Cl^- .

- Classe V – Mutação que afeta a estabilidade da proteína.

Há produção de uma proteína mutante com labilidade inerente, afetando a glicosilação do complexo CFTR.

A mutação mais frequente, cerca de dois terços dos alelos mutados na população Americana e do Norte da Europa, é a deltaF508 (Phe508del – ausência de fenilalanina na posição 508, mutação de classe II). Mundialmente, a deltaF508 está presente em cerca de 68,6% dos alelos mutados(48).

A frequência de distribuição das mutações do gene CFTR está intimamente relacionada com a ancestralidade, sendo algumas mutações específicas de determinados grupos étnicos. No caso da deltaF508, na Europa, a frequência pode variar de 87,5%, no caso da Dinamarca, a 24,5% na Turquia(48).

Existem poucos estudos caracterizando a distribuição das mutações do gene CFTR na América do Sul e Central, sendo que a maior parte das mutações não são identificadas. Os dados disponíveis revelam que no grupo de países Venezuela, Argentina e Brasil, a frequência da mutação deltaF508 é maior, quando comparada ao grupo Chile, Bolívia e Equador, 45,3% e 29,9%, respectivamente. Essa diferença de

distribuição pode ser atribuída à colonização europeia predominante no primeiro grupo(48).

Em uma meta-análise realizada por Pérez MM e cols em 2007, avaliou-se a distribuição das mutações do gene CFTR na população da América Latina. Em função da diversidade étnica dos diferentes países, as frequências das mutações FC diferiram significativamente entre os países do Sudeste (Argentina, Uruguai e sudeste do Brasil), os quais tiveram imigração principalmente europeia dos demais países. Na Argentina e Uruguai, a frequência da mutação deltaF508 foi de 59% e 57%, respectivamente(49).

Considerando que a população brasileira é bastante heterogênea, com uma alta taxa de miscigenação, uma das consequências deste fato é a grande heterogeneidade alélica do gene CFTR, sendo que a frequência das mutações é variável de estado para estado (50). A composição étnica é complexa no Brasil, já que há descendência europeia, basicamente na região sul do país, população indígena nativa, descendência africana, asiática e japonesa, gerando cruzamentos interétnicos dessas diferentes populações(51).

Apesar da mutação deltaF508 ser a mais prevalente no Brasil, sua proporção é menor que a observada nos Estados Unidos e na Inglaterra. As populações que possuem maior semelhança com o Brasil na distribuição da mutação deltaF508 são Itália, Portugal e Espanha(2).

Nesse contexto, em estados com colonização basicamente europeia, como Santa Catarina (SC) e Paraná (PR), a mutação deltaF508 representa 45,5% das mutações detectadas. Das demais mutações, com distribuição maior que 1%, destacam-se: G542X, N1303K, G85E, R334W, R1162X, com percentuais de, respectivamente, 6,25% e 4,4% e as últimas três com 3,57% cada uma. Esse perfil de distribuição é semelhante ao encontrado na população italiana(52).

Ao considerarmos o conjunto de cinco mutações comuns na população brasileira (deltaF508, G542X, N1303K, G551D e R553X), estas representam apenas 56% dos alelos CFTR no Brasil. Além disso, as frequências de cada uma das mutações variam de estado para estado(52).

Em um estudo realizado em 2008 por Raskin S e cols foi avaliada a estimativa de prevalência da mutação deltaF508, em cinco estados brasileiros RS, SC, PR, MG, SP, a qual variou entre 39% no PR a 55% em SC(1). Em MG, a presença da mutação deltaF508 variou de 30,4% (53) a 48% (54).

Em contrapartida, ao avaliar a frequência de mutações deltaF508 na população afrodescendente dos estados de SC, PR e Minas Gerais (MG), constatou-se que a frequência é claramente menor, 10,5% , quando comparada a frequência na população caucasoide desses três Estados, 47,1% (55). Tal fato sugere que a introdução da mutação deltaF508 na população foi promovida através dos europeus(56).

Em São Paulo (SP) e Rio de Janeiro (RJ) a frequência da mutação deltaF508 foi de 44,5% (57) e 30,68%(58), respectivamente. No Pará (PA), a frequência da mutação deltaF508 foi baixa, 22,7%, quando comparada a outras regiões do país(59). No entanto, o Estado que possui a mais baixa frequência da mutação deltaF508 é a Bahia (BA), apenas 8,68%(59).

A composição populacional do RJ é principalmente de origem africana (52%), seguido de descendência europeia (40%) e ameríndia (8%), o que elucida a baixa frequência da mutação deltaF508. No PA a população de origem europeia representa 47%, ameríndios 41% e origem africana 12%, sugerindo que a baixa frequência da mutação deltaF508 se deve à miscigenação entre imigrantes europeus e a população do Amazonas. Já a BA possui descendência principalmente africana e portuguesa, sendo a baixa prevalência resultado da miscigenação de ambas(58, 59).

O fato da heterogeneidade alélica do gene CFTR possuir vínculo com a origem étnica das populações tem consequências importantes tanto para a triagem populacional da FC, como para o aconselhamento genético da população. Considerando a heterogeneidade da população brasileira em termos de origens raciais e étnicas, bem como o fluxo de migração intrarregional, pode-se esperar que a frequência de mutações de FC, bem como a incidência da mesma, varie amplamente entre diferentes regiões e populações do Brasil. Esse conhecimento é imprescindível para adoção de políticas de saúde pública eficazes.

2.1.3 Diagnóstico

O processo de diagnóstico de FC inicia-se através da suspeita clínica com achados fenotípicos compatíveis com a doença. Aliados ao fenótipo (Quadro 1), a confirmação é realizada através de evidências laboratoriais de disfunção de CFTR, por dosagem de eletólitos no suor, teste de diferença de potencial nasal ou avaliação genética (4, 60).

Quadro 1 - Achados fenotípicos compatíveis com o diagnóstico de FC.

1. Doença sinopulmonar crônica manifestada por:
 - a) Colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* não-tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e não-mucóide, e *Burkholderia cepacia*.
 - b) Tosse e expectoração crônicas.
 - c) Anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação).
 - d) Obstrução das vias aéreas com sibilância e alçaponamento aéreo.
 - e) Pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais.
 - f) Baqueteamento digital.
2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo:
 - a) Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal.
 - b) Pancreática: insuficiência pancreática e pancreatite recorrente.
 - c) Hepática: doença hepática crônica manifestada por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular.
 - d) Nutricional: prejuízo de desenvolvimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.
3. Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica.
4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência congênita bilateral dos ductos deferentes).

Adaptado de Rosenstein, 1998(4).

Conforme visto no quadro 1, as manifestações clínicas na FC são diversas, justamente pelo fato de se tratar de uma doença que afeta múltiplos órgãos. Em pacientes com quadro clínico clássico, os testes laboratoriais são necessários para confirmação diagnóstica.

Entretanto, em pacientes com sintomas leves ou atípicos, os testes laboratoriais se tornam imprescindíveis para confirmar ou excluir o diagnóstico de FC. Muitas vezes, pacientes com FC atípica acabam sendo diagnosticados tardiamente. Nesses casos os pacientes devem ser cuidadosamente examinados, sendo submetidos não só ao teste de eletrólitos no suor, já que este normalmente apresentará resultados normais ou limítrofes, mas também a análise de mutações do gene CFTR(30, 31, 61).

Em geral, pacientes com FC atípica apresentam as manifestações clínicas limitadas a um órgão ou sistema. Exemplos de padrões fenotípicos na FC atípica são

azoospermia obstrutiva, doença respiratória crônica em menor gravidade, menor frequência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e menor frequência de insuficiência pancreática, quando comparado aos casos típicos. A manifestação fenotípica leve se deve ao fato de que indivíduos com CF atípica carregam duas mutações CFTR, sendo pelo menos uma delas leve, resultando em expressão de CFTR parcial (31, 62).

2.1.3.1 Eletrólitos no Suor

O desenvolvimento da iontoforese quantitativa com estímulo de pilocarpina, em 1959 por Gibson e Cooke, ainda é o teste mais utilizado para diagnosticar FC. O teste realiza a coleta de suor com estímulo de pilocarpina para posterior determinação química da concentração de Cl^- e Na^+ (4).

Padrões para garantia da acurácia do teste foram estabelecidos de forma que o tempo de estímulo deve ser de 30 minutos e o volume de suor mínimo aceitável é de $1\text{g}/\text{m}^2$ de superfície corporal. A idade mínima para realização do teste é de 48 horas de vida, sendo necessário que o recém nascido tenha mais de 2 kg. O local de escolha para coleta deverá ser nos braços ou pernas e o material utilizado para colheita deverá ser gaze, papel filtro, ou diretamente no sistema Macroduct(63).

Com relação a interpretação do resultado o primeiro ponto a ser observado é com relação as concentrações de Cl^- e Na^+ . O Na^+ é utilizado como medida de validação interna da técnica, ou seja, valores muito discordantes entre Na^+ e Cl^- indicam erros na etapa pré-analítica e/ou analítica do processo e o resultado não é passível de interpretação(64).

Posteriormente, deve-se proceder a interpretação do resultado da concentração de Cl^- , segundo os valores de referência estabelecidos:

- Para crianças menores de 6 meses

- $\leq 29\text{mmol/L}$: Normal
- 30 a 59 mmol/L : Intermediário
- $\geq 60\text{ mmol/L}$: Anormal

- Para crianças maiores de 6 meses, adolescentes e adultos:

- $\leq 39\text{mmol/L}$: Normal
- 40 a 59 mmol/L : Intermediário
- $\geq 60\text{ mmol/L}$: Anormal

Todo o teste do suor, independentemente do resultado, deve ser realizado duas vezes em cada paciente, preferencialmente com intervalo de duas semanas entre as coletas(4).

Resultados normais para o teste tornam o diagnóstico de FC pouco provável. No entanto, concentrações normais foram observadas em aproximadamente 1% de pacientes com FC, os quais possuem um genótipo incomum (3849 + 10kb C-T) . Nesses casos a análise genotípica torna-se imprescindível (65).

Para pacientes com resultado intermediário, o teste deverá ser repetido. Para pacientes pediátricos, caso o primeiro teste tenha sido realizado nas primeiras duas semanas de vida, o teste deverá ser repetido, em pacientes assintomáticos, com um ou dois meses de idade e após seis a doze meses de intervalo até o diagnóstico ser claro. Para pacientes pediátricos sintomáticos o teste deverá ser repetido mais precocemente.

Aproximadamente 20% das crianças que apresentam resultados intermediários possuem confirmação genotípica(66).

Em estudo realizado por Gilljam M e cols, a média da concentração de Cl^- no teste do suor foi mais baixa em pacientes com FC diagnosticados em idade adulta ($75 \pm 26 \text{ mmol/L}$) quando comparado a pacientes diagnosticados na infância ($100 \pm 19 \text{ mmol/L}$, $p < 0,001$). Em um terço dos pacientes estudados, o diagnóstico de CF não pode ser confirmado por teste do suor, nesses casos, a medida da diferença de potencial nasal representou uma alternativa para a confirmação do diagnóstico(30).

Resultados anormais ($\text{Cl}^- \geq 60 \text{ mmol/L}$), em duplicata, são positivos para FC. Raramente indivíduos normais terão valores elevados de Cl^- . A determinação deste valor de referência é altamente específico para a confirmação diagnóstica de FC em todas as faixas etárias(67).

2.1.3.2. Análise Genética

Para a maior parte dos pacientes com FC, o teste do suor permanece como sendo a melhor alternativa diagnóstica. A análise genética torna-se especialmente importante quando os valores de eletrólitos no suor permanecem em níveis intermediários(6).

Existem vários ensaios comerciais disponíveis para detecção da mutação do gene CFTR. No entanto, a maior parte deles detecta aproximadamente 30 variações de mutação, sendo a maioria destas associadas a FC clássica(64).

A taxa de detecção da mutação é cerca de 90% para determinadas populações e especificamente nos casos de pacientes com FC típica. Sendo assim, a heterogeneidade

alélica das mutações do gene CFTR promove a diminuição da sensibilidade destes ensaios comerciais em diferentes populações e grupos étnicos.

Deste modo, nos casos em que o teste do suor possui resultado intermediário, muitas vezes se faz necessário lançar mão de ensaios ampliados ou do sequenciamento do gene, uma vez que somente o sequenciamento possui sensibilidade de 100% (64). No entanto, poucos são os centros de referência com disponibilidade tecnológica e financeira para realizar painéis com maior número de mutações ou realizar sequenciamento genético para os casos mais atípicos.

Portanto, a detecção de apenas uma ou de nenhuma mutação não pode excluir o diagnóstico de FC. De qualquer forma, a busca pela análise das mutações relacionadas à FC é altamente relevante por possuir não só valor diagnóstico, mas também prognóstico e epidemiológico.

2.1.3.3 Medida da diferença de Potencial Nasal

Anormalidades quanto a secreção de Cl^- podem ser demonstradas na maior parte dos pacientes com FC através da avaliação dos padrões de diferença de potencial nasal (DPN) em resposta à amilorida, solução livre de Cl^- e isoproterenol. Em pacientes com FC a medida basal de DPN demonstra ser mais elevada e após perfusão nasal com amilorida, ocorre uma maior inibição da DPN. Por fim, há pouca ou nenhuma alteração de DPN após perfusão do epitélio nasal com solução livre de Cl^- e isoproterenol(4).

O teste promove evidências da disfunção de CFTR e pode ser útil na avaliação de pacientes que obtiveram teste do suor com valores intermediários ou mutação não detectada. Pacientes com disfunção CFTR possuem DPN alta quando comparada ao

estado basal, sendo que a positividade do teste possui associação com determinados padrões fenotípicos da FC(68, 69).

No entanto, a ausência de DPN aumentada não exclui o diagnóstico de FC, uma vez que a presença de inflamação do epitélio ou a presença de pólipos podem fornecer resultados falsos negativos. É recomendado que a DPN seja realizada pelo menos duas vezes em momentos distintos (70).

Não existem equipamentos de uso comercial para realização da técnica. Sendo assim, a padronização metodológica dos processos é de especial importância para garantir a acurácia do teste. Deste modo, somente centros altamente especializados realizam a DPN(3).

2.1.3.4 Teste de Triagem Neonatal

O Teste de Triagem Neonatal baseia-se na medida da concentração do tripsinogênio imunorreativo (IRT) por radioimunoensaio ou enzimaímunoensaio. A coleta da amostra, para medida da concentração de IRT, é realizada através de uma amostra de sangue seco, em papel-filtro, obtida em conjunto com os demais testes de triagem neonatal(71).

O aumento da IRT ao nascimento é característico de recém-nascidos com FC, devendo ser realizado nos primeiros dias de vida, a fim de aumentar o valor diagnóstico do teste. Há produção de tripsinogênio, precursor pancreático da tripsina, porém os ductos pancreáticos estão bloqueados, impedindo que o tripsinogênio alcance o intestino, onde seria convertido em tripsina. Portanto, ocorre um aumento da concentração de tripsinogênio na corrente sanguínea(72).

O teste possui sensibilidade e especificidade baixas, produzindo altas taxas de resultados falsos-positivos e falsos-negativos. Para melhorar a especificidade da triagem neonatal, uma segunda amostra de sangue deve ser obtida em neonatos com aumento de IRT ao nascer. Nos casos em que a concentração de IRT permanece elevada, deve-se seguir o curso diagnóstico de FC através do teste do suor(24).

Contudo, os benefícios de se diagnosticar precocemente a FC são inúmeros. Estudos têm demonstrado que intervenção nutricional precoce previne a deficiência de micronutrientes e promove uma curva ponderal mais compatível com a idade e sexo, além de oportunizar prevenção de doença pulmonar progressiva, gerando redução das taxas de morbimortalidade(72).

No Brasil, a triagem neonatal para FC foi implantada com a publicação no Diário Oficial da União, em 07/06/2001, através da portaria 822, que rege as normas para realização da triagem neonatal no país. Apenas 4 (SC, PR, MG, ES) dos 27 Estados possuem Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que inclui rastreamento para FC (PNTN- fase III – rastreamento para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias e Fibrose Cística), através do teste de IRT.

No PR, o PNTN-fase III iniciou em 2001. Estudo descritivo avaliando os resultados obtidos pelo programa de setembro de 2001 a abril de 2004, demonstrou que 0,01% do total de crianças triadas tiveram diagnóstico confirmado para FC, uma média de 18 casos/ano, com incidência de 1:9250 nascimentos(73). No ES, o PNTN-fase III começou a operacionalizar em 2009. No período de junho de 2009 a junho de 2010, 9 crianças obtiveram resultado confirmatório para FC, incidência de 1:5800 nascimentos.

Em MG o PNTN-fase III que inclui IRT iniciou em 2003 e detectou 111 recém-nascidos com FC, no período de julho de 2003 a abril de 2008, gerando uma estimativa

de 1:10.000(54). Em SC, o PNTN-fase III iniciou em 2000, e no período de outubro de 2000 a dezembro de 2005, foram diagnosticados 44 casos de FC, incidência de 1:8776 nascimentos.

Em SP, apesar de não haver PNTN-faseIII, somente de fase II (rastreamento para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias), um estudo com 60.000 neonatos foi realizado , entre abril de 2005 e janeiro de 2006, a fim de avaliar não só a incidência de FC, mas também as dificuldades de implantação e custo de um PNTN-faseIII. A incidência de FC foi de 1:8403(74).

Há perspectiva de que outros estados brasileiros venham a contar com PNTN-faseIII. SP e Goiás já estão em fase de estudo para implementação. Os resultados obtidos até o momento parecem trazer perspectivas positivas, gerando impacto tanto para os diferentes profissionais que tratam os pacientes quanto para os familiares dos mesmos.

2.1.4 Manifestações Clínicas e correlações genótipo-fenótipo

Através da disfunção do gene CFTR os defeitos celulares passam a ocorrer, gerando o envolvimento multissistêmico da FC. A degeneração do transporte de Cl^- e outros íons, como sódio e bicarbonato, leva ao espessamento, viscosidade aumentada das secreções dos pulmões, pâncreas, fígado, intestino, trato reprodutivo e ao aumento do conteúdo de sal na secreção das glândulas sudoríparas(22, 75).

Apesar do padrão fenotípico clássico da doença apresentar acometimento de mais de um órgão, nem todos os pacientes expressam manifestações clínicas semelhantes. A forma típica da doença possui acometimento multissistêmico, o qual

ocorre normalmente já nos primeiros meses de vida, já a forma atípica, pode manifestar-se somente na vida adulta, acometendo um único órgão ou sistema.

2.1.4.1 Trato Respiratório

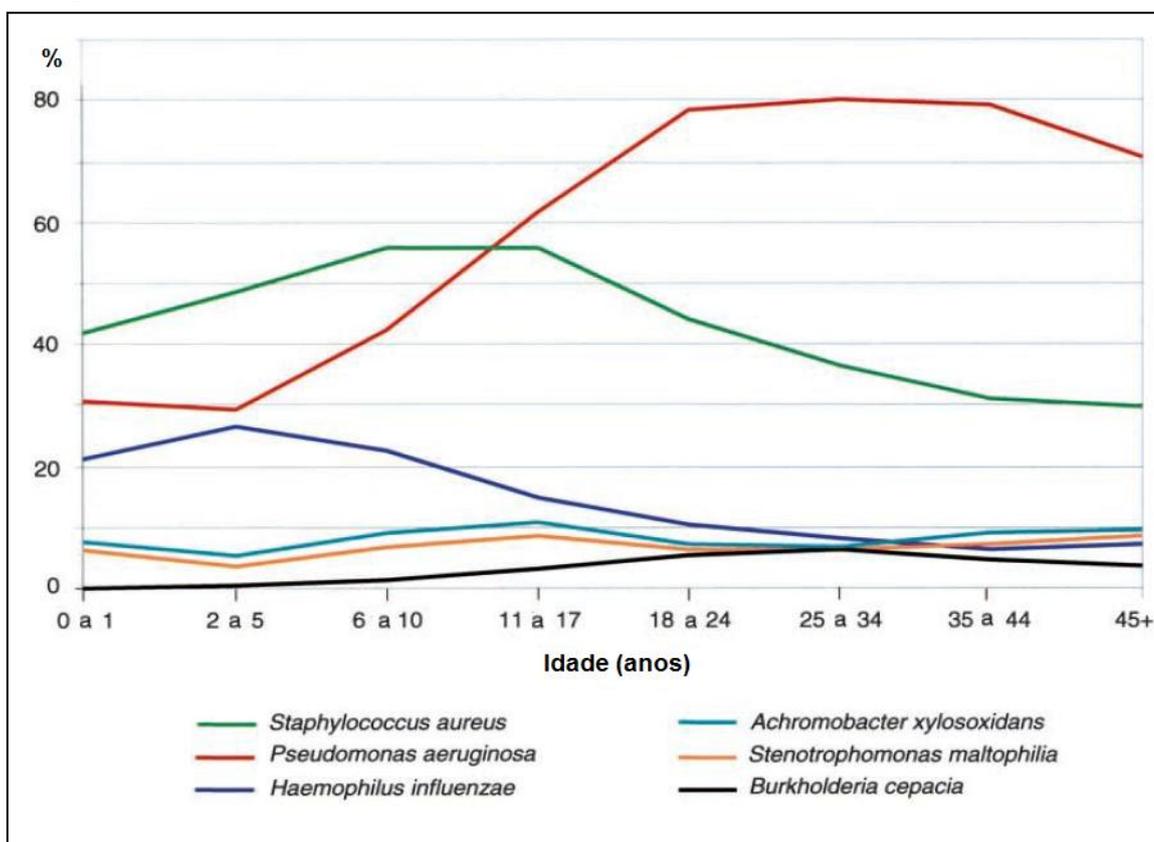
O acometimento pulmonar é o determinante principal de morbidade e mortalidade. O pulmão e as glândulas mucosas são normais ao nascimento. Porém, nos primeiros meses de vida, iniciam-se as alterações anatomopatológicas. Dilatação e hipertrofia das glândulas produtoras de muco, levam ao comprometimento das pequenas vias aéreas, com posterior obstrução dos brônquios, desenvolvimento gradual de bronquiectasias e destruição progressiva do parênquima pulmonar.

As manifestações clínicas pulmonares iniciam-se na maioria dos casos antes dos 6 meses de idade, ocasionando taquipneia, sibilos e tosse produtiva. Esses sintomas podem iniciar-se ou acentuar-se durante períodos de infecção e se não diagnosticados, as crianças acabam desenvolvendo bronqueolite persistente. Pacientes com manifestações pulmonares leves podem apenas ter tosse durante períodos de exacerbação, com expectoração de escarro (76).

A colonização e infecção por bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus sp.* e micobactérias não tuberculosas, ocasionam dano tissular irreversível. Muitos desses microorganismos causam infecções apenas em indivíduos imunodeprimidos. (76). As primeiras infecções na infância são causadas por *S.aureus* e *H. influenzae*(77, 78). *P.aeruginosa* é o patógeno mais significativo em FC, cerca de 80% dos pacientes são infectados, sendo que os fatores de risco associados à infecção incluem sexo feminino,

genótipo homozigoto para deltaF508 e infecção prévia por *S.aureus* (79). A prevalência da colonização dos diferentes patógenos demonstra ser diferente de acordo com a faixa etária, conforme figura 1 [80].

Figura 1: Prevalência dos diferentes patógenos causadores de infecção das vias aéreas em pacientes com fibrose cística de acordo com a idade.



Fonte: CFF, 2002 (80).

Os mecanismos de adaptação da *P.aeruginosa* ao microambiente pulmonar, que impossibilitam a descolonização, são a formação de biofilme e a produção de um polissacarídeo capsular, conferindo aspecto mucóide (*mucoïd exopolysacaride* ou MEP), o que acaba impedindo a penetração de agentes antimicrobianos e conferindo proteção contra a resposta imune. Estudos com técnicas imunológicas comprovam que todas as cepas de *P. aeruginosa* isoladas de pacientes com FC produzem MEP, até mesmo aquelas classificadas como não mucóides(81, 82).

P. aeruginosa na sua forma mucóide é a mais virulenta, podendo ser encontrada em pacientes com infecções graves(83). Isolados bacterianos com alta capacidade de formar biofilme possuem altas taxas de resistência antimicrobiana(84). Deste modo, o fenótipo mucóide tem sido associado com o aumento da deterioração pulmonar e morte precoce.

Em fases mais avançadas da doença pulmonar, há um aumento da prevalência de microorganismos como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans*. Alguns pacientes infectados por *B.cepacia* (na verdade trata-se de um grupo de espécies denominado *genomovars*, assim denominado complexo *B. cepacia*), apresentam rápida progressão da doença pulmonar e menor sobrevida(76).

Já *S. maltophilia* e *A. xylosoxidans* são geralmente pouco virulentos não estando associados a altas taxas de morbidade e mortalidade, sendo mais frequentes em pacientes com doença pulmonar mais avançada (85, 86). Infecções fúngicas também acabam ocorrendo em função da progressão da doença e uso de antibióticos de amplo espectro. A presença de micobactérias não tuberculosas possui prevalência estimada de 13% em cultura de escarro em estudo multicêntrico realizado nos EUA (87).

Com a progressão da doença, o volume de escarro aumenta e torna-se de verde a castanho-claro. É comum ocorrer hemoptise, relacionada diretamente a bronquiectasias, em estágios mais avançados da doença. Adicionalmente, ocorre dispneia ao esforço e falta de ar, conforme a doença progride(76).

Frequentemente pacientes com FC têm dependência de oxigênio, pelo menos no período noturno. Nos estágios finais da doença, aumenta a frequência e intensidade das exacerbações. Insuficiência respiratória responde por mais de 80% das mortes nos Estados Unidos(76).

O monitoramento das condições pulmonares deve ser realizado de forma contínua a fim de direcionar as medidas terapêuticas, através de exame clínico e físico, radiológico e espirométrico. Testes microbiológicos de escarro, assim como material de orofaringe, também devem ser coletados(5).

A espirometria é o principal teste utilizado para avaliação da capacidade funcional pulmonar em pacientes com FC, a partir dos 5 anos de idade. Os resultados espirométricos expressos em capacidade vital (CV), volume expiratório forçado no primeiro segundo de uma expiração máxima (VEF1) e curva fluxo volume (FEF 25-75%), bem como suas relações, representam os parâmetros mais úteis no seguimento da doença pulmonar na FC(88).

VEF1 mede preferencialmente o fluxo das vias aéreas de grosso e médio calibres e é determinado por propriedades intrínsecas do pulmão e não só pelo esforço. Já o FEF 25-75%, o qual mede o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada, é bastante sensível para detectar alterações precoces das vias aéreas periféricas, porém apresenta baixa reprodutibilidade(89).

Sendo assim, VEF1 expresso em valor percentual do previsto é o marcador primário para verificação da progressão da doença, possuindo relação epidemiológica de sobrevida e sendo considerado medida de desfecho primário para definir a eficácia clínica terapêutica(34, 90). Além disso, apresenta boa reprodutibilidade com baixo coeficiente de variação(89).

A classificação do resultado de VEF1 pode ser dividida em cinco categorias, expressando a gravidade dos distúrbios ventilatórios obstrutivos. Resultado percentual previsto de VEF1 é considerado leve quando superior a 70%, moderado entre 60-69%, moderadamente severo entre 50 e 59%, severo entre 35 e 49% e muito grave quando inferior a 35%(88, 91).

Estado nutricional e crescimento parecem estar relacionados ao VEF1. Zemel e cols em estudo longitudinal realizado com 968 crianças com FC identificaram que intervenção para melhorar o estado nutricional favorece um declínio mais lento da função pulmonar(92). Outros fatores que podem ter impacto direto na taxa de declínio de VEF1 são colonização por *P.aeruginosa*, insuficiência pancreática e comorbidades como diabetes mellitus (93).

Adicionalmente, medidas da saturação de oxigênio são realizadas em pacientes com redução da função pulmonar moderada a grave a fim de avaliar a necessidade de suplementação com oxigênio e/ou grau de limitação ao exercício. Deste modo, a medida de saturação de oxigênio também pode ser realizada durante o exercício, a fim de avaliar o grau de incapacidade (5).

O RX de tórax é útil para avaliação da progressão da doença e deve ser realizado pelo menos anualmente . Paralelamente escores foram desenvolvidos com critérios bem definidos objetivando avaliar a gravidade da doença de forma padronizada, embora ainda subjetiva(5).

Um dos escores mais utilizado e difundido é o criado por Shwachman e Kulczycki em 1958, baseado na avaliação clínica e achados radiológicos do paciente (Anexo A). O sistema de pontuação é formado por quatro áreas: atividade geral, exame físico, estado nutricional e achados radiológicos. Cada uma das áreas possui cinco pontuações possíveis, de acordo com o grau de comprometimento. O somatório dos pontos resultará em um escore final que refletirá a condição do paciente como excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), pobre (41-55) e grave (<40) (94).

Outro escore, desenvolvido por Brasfield e cols em 1979, baseia-se estritamente em achados radiológicos característicos de FC (Anexo B). É subdividido em cinco características, sendo que as três primeiras são pontuadas de 0 a 4 e representam

aprisionamento aéreo, espessamento brônquico (marcas lineares) e lesões cístico-nodulares (bronquiectasias). As outras duas características são grandes lesões (atelectasias e pneumonia) e a impressão geral da gravidade, sendo pontuadas de 0 a 5. O somatório dos escores das cinco características são somados e então subtraídos de 25 para resultar no escore final. O escore máximo é de 25 e o mínimo é de 3, correspondendo a um exame radiológico gravemente alterado(95).

A concordância intra e interobservador parece ser apropriada. Ambos os escores parecem se correlacionar com a função pulmonar, indicando o grau de gravidade da doença. Deste modo, os escores possibilitam avaliação clínica mais objetiva (96-100).

2.1.4.2 Trato Gastrointestinal

2.1.4.2.1 Doença Pancreática

Insuficiência pancreática exócrina está presente desde o nascimento na maior parte dos pacientes com FC clássica. Cerca de 85 a 95% dos pacientes homozigotos para a mutação deltaF508 apresentam insuficiência pancreática exócrina(101).

A função do canal CFTR na secreção pancreática exócrina é baseada no fato de que este canal está localizado na membrana apical nas células epiteliais do ducto proximal. O maior papel do CFTR nos ductos pancreáticos é diluir e alcalinizar secreções acinares ricas em proteínas, as quais predisõem a lesões pancreáticas(102).

Secreção insuficiente de enzimas digestivas pancreáticas, devido a obstrução dos ductos pancreáticos pela presença de muco espesso, leva rapidamente à má-absorção de gordura, causando esteatorréia. Essa perda acentuada de lipídios acaba ocasionando má-absorção de vitaminas A, D, E, K e cálcio.

Como as enzimas digestivas não conseguem chegar ao duodeno, há má-absorção de gorduras, proteínas e hidratos de carbono, levando à desnutrição calórica proteica.

Os sintomas digestivos podem manifestar-se com fezes volumosas, espumosas, pálidas, devido à presença de gorduras, e muito fétidas em decorrência de fenômenos putrefativos resultante da ação bacteriana sobre as proteínas.

Em se tratando da correlação genótipo-fenótipo, nos casos em que há homozigose para deltaF508 a funcionalidade do CFTR é inferior a 2%. Já pacientes que possuem mutações mais leves (de classe IV, por exemplo), causando perda de função moderada do CFTR (5% de função residual de CFTR) possuem suficiência pancreática. Porém, pancreatite aguda e recorrente pode ocorrer particularmente nesses pacientes, causando progressão para insuficiência pancreática (103).

Por fim, pacientes com insuficiência pancreática exócrina frequentemente desenvolvem também disfunção endócrina no pâncreas, gerando intolerância à glicose e diabetes mellitus. Aproximadamente 25% dos pacientes com idade superior a 30 anos são diabéticos(22).

2.1.4.2.2. Doença Hepatobiliar

A doença hepatobiliar afeta primariamente as células epiteliais dos ductos biliares ao invés dos hepatócitos. Alterações na composição da bile, promovida pela perda do influxo de cloro, causa sedimentação de material eosinofílico nos ductos biliares com inflamação crônica secundária.

Aproximadamente 20 a 25% dos pacientes com FC desenvolvem doença hepática, mas apenas 6 a 8% deles evoluem para cirrose. A doença hepática crônica

manifesta-se por hepatomegalia e é um importante indicador prognóstico. Esta complicação ocorre mais comumente na segunda e terceira décadas de vida (5, 60).

2.1.4.2.3 Íleo Mecônico e obstrução ileal distal

Íleo Mecônico está presente em cerca de 10 a 20% dos recém-nascidos com FC, sendo achado patognomônico da doença. Episódios de síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) podem ocorrer em crianças e adultos, sendo mais frequentes em pacientes com genótipo mais grave(104).

A estimativa de prevalência de DIOS é de 5 a 12 episódios por mil pacientes/ano em crianças, com altas taxas também sendo relatadas em adultos. DIOS está associado com a presença de insuficiência pancreática, histórico de íleo mecônico e episódios prévios de DIOS(104).

Evitar a desidratação e promover a adequação de dose de enzimas pancreáticas pode vir a reduzir a possibilidade de mais episódios. Intervenções cirúrgicas são necessárias, eventualmente, para sanar obstruções graves e evitar maiores complicações(104).

2.1.4.3 Desordens Musculoesqueléticas

Vários estudos têm demonstrado uma alta, porém variável, prevalência de baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes adultos e adolescentes com FC(10). Redução de DMO clinicamente significativa acomete cerca de 30% dos pacientes, sendo que o conteúdo mineral ósseo chega a ser em média 20% menor quando comparado a indivíduos saudáveis, pareados para idade e sexo (105, 106).

A maior consequência clínica da baixa DMO é o potencial aumento do risco de fratura, quando comparado a indivíduos saudáveis. Nesse contexto, fraturas na região torácica são altamente relevantes, já que acabam impedindo a depuração do escarro, prejudicando a qualidade de vida(105).

A significativa redução de DMO está associada a diversos marcadores de severidade da doença. A correlação genótipo-fenótipo também parece estar presente, uma vez que há diferenças significativas no *turnover* ósseo entre pacientes homozigotos para deltaF508 e não homozigotos(14, 105, 107).

Somado a isto, fraturas vertebrais podem contribuir para o declínio acelerado da função pulmonar. Especialistas consideram que a presença de densidade mineral óssea baixa é uma contraindicação para ocorrência de transplante(10).

A fisiopatologia da doença óssea em pacientes com FC, bem como a avaliação da DMO, prevenção da baixa DMO e fatores associados serão discutidos separadamente no item 2.3 – Metabolismo Ósseo e 2.5 – Prevalência de BMO e fatores associados.

Neste momento, torna-se relevante ressaltar que na assistência ao paciente com FC seja avaliada a DMO (10). As intervenções devem objetivar aumentar o pico de massa óssea em adolescentes e jovens adultos e prevenir a perda óssea futura (107, 108).

2.1.4.4 Infertilidade

Noventa e oito por cento dos homens com FC são inférteis em função de anormalidades no trato reprodutivo, resultando em azoospermia obstrutiva. Essas anormalidades seguramente refletem o papel do CFTR na organogênese dessas estruturas(22).

Indivíduos com ausência congênita bilateral dos vasos deferentes (congenital bilateral absence of the vas deferens- CBAVD), frequentemente possuem mutações no gene CFTR, porém o padrão fenotípico é atípico. CBAVD impede o transporte dos espermatozóides a partir das estruturas testiculares ou do epidídimo para os vasos deferentes, resultando em infertilidade(47).

A incidência de mulheres inférteis fica em torno de 20%. As causas estão relacionadas à amenorréia secundária, induzida primariamente pela má nutrição e anormalidades no muco cervical(22).

2.2 Aspectos Nutricionais

A importância do estado nutricional está associada diretamente à sobrevivência de pacientes com FC(34, 109). Deste modo, a detecção precoce de problemas nutricionais permite a adequada intervenção e reabilitação oportuna(101).

Entre as comorbidades associadas ao quadro nutricional do paciente com FC, destacam-se a função pulmonar e o metabolismo ósseo. Diversos estudos demonstraram uma boa correlação entre desnutrição e severidade da doença pulmonar(110, 111). Paralelamente, baixa DMO é uma complicação cada vez mais frequente na FC que pode estar relacionada a desnutrição(16, 101).

Nesse contexto, a avaliação do estado nutricional baseia-se em parâmetros antropométricos, composição corporal, estágio de desenvolvimento puberal, análises bioquímicas e ingestão alimentar. O objetivo da avaliação é prevenir o estabelecimento de um estado de desnutrição nesses pacientes(101).

Na avaliação do crescimento e composição corporal, os pontos de corte para diagnóstico nutricional dos pacientes com FC são mais rigorosos que para a população

em geral. Dados da *Cystic Fibrosis Foundation (CFF)* demonstram que o percentil de índice de massa corporal (IMC) tipicamente inicia o seu declínio com 5 anos de idade, mas não ultrapassa o percentil 50 até os nove anos de idade. A meta de IMC, para ambos os sexos, dos 2 aos 20 anos é equivalente ao percentil 50 em virtude de ser o valor correspondente aos melhores parâmetros de função pulmonar. IMC abaixo de 19 indica desnutrição significativa e necessita de intervenção imediata. Para adultos, IMC igual ou superior a 22 para as mulheres e igual ou superior a 23 para os homens está relacionado a melhor função pulmonar, $VEF1 \geq 60\%$ (101, 111).

Aliado à conduta dos profissionais assistentes, o paciente (e/ou familiares) também deve ter consciência do seu peso ideal e monitorá-lo de forma a relatar imediatamente perdas significativas. Para tanto, instruções devem ser fornecidas pela equipe(5).

Atraso no desenvolvimento puberal está relacionado a falhas no crescimento e a comprometimento nutricional. Esta avaliação também é importante para a definição do pico de massa óssea e saúde óssea na idade adulta.(101, 112).

Com relação à ingestão calórica o recomendado pela *CFF* é que a quantidade de calorias/dia seja de 110 a 200% maior que para a população em geral, a fim de suprir as necessidades diárias (111). Essa conduta é importante a fim de evitar a desnutrição, uma vez que pacientes com FC possuem má-absorção, causada pela insuficiência pancreática e anormalidades hepatobiliares.

Adicionalmente, pacientes com FC devem ser orientados a seguir uma dieta sem nenhuma restrição alimentar específica. É importante salientar que o consumo de gordura não deve ser restringido, pois a gordura é fonte importante de calorias e melhora a palatabilidade dos alimentos, sendo necessária para manter níveis normais de ácidos graxos essenciais(5).

De uma forma geral, pacientes com insuficiência pancreática não correm o risco de desenvolver dislipidemia. No entanto, os pacientes que possuem suficiência pancreática devem ser monitorados quanto à ingestão excessiva de gorduras(113).

A abordagem para pacientes que se mantêm desnutridos ou que vem perdendo peso deve ser diferenciada. Nesses casos, as necessidades diárias e a ingestão real devem ser avaliadas. Entretanto, a introdução de suplementos dietéticos, de alto teor calórico e ricos em proteínas, é controversa (5).

Somado a isto, é importante verificar os sintomas da má-absorção e a presença de esteatorréia com a dose de enzimas pancreáticas prescrita(5). Como o pH do duodeno, de um modo geral, é ácido, em virtude da menor liberação de bicarbonato de sódio pelo pâncreas, esse fator pode levar à inativação das enzimas pancreáticas e à precipitação de sais biliares. Nos casos em que a esteatorréia não consegue ser controlada, apenas com a terapia de reposição enzimática, é necessário instituir terapêutica medicamentosa para equilíbrio do pH. Para pacientes com perda de peso em que a ingestão real de calorias é adequada e a dose de enzimas pancreáticas está ajustada, em pH equilibrado, diagnóstico diferencial para diabetes mellitus ou outro distúrbio gastrointestinal deve ser considerado(5).

A adequação da dose de enzimas pancreáticas é realizada subjetivamente, através do acompanhamento dos parâmetros ponderais e padrão das fezes. O melhor padrão objetivo de avaliação é através do teste de gordura fecal com o cálculo do coeficiente de absorção de gordura. Para evitar colopatia fibrosante, é recomendável que a dose de enzimas pancreáticas não exceda 2500U de lipase/kg de peso corporal/refeição ou menos de 4000U lipase/g de gordura/dia(5, 101, 114).

Além da suplementação com enzimas pancreáticas, pacientes com FC também devem receber suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), conforme

tabela 3, em função da disfunção pancreática e hepatobiliar. As doses a serem administradas são mais altas que as recomendadas para indivíduos sem FC(23, 101).

Os suplementos vitamínicos prescritos foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica de forma a atender as necessidades de pacientes com FC e contêm em sua formulação o conjunto das vitaminas lipossolúveis. As doses recomendadas para cada uma das vitaminas é individualizada por faixa etária e devem sofrer adequação de acordo com a marca (SourceCF®, AquADEK®, AquADEKs®, Vitamax®, Poly-Visol®, Centrum®). É recomendado realizar o monitoramento dos níveis séricos das vitaminas lipossolúveis no mínimo anualmente, para possíveis ajustes de dose(101).

Tabela 3. Ingestão diária recomendada de vitaminas para pacientes com FC.

Faixa Etária (anos)	Vitamina A (UI)**	Vitamina D (UI)*	Vitamina E (mg)**	Vitamina K (mg)*
1-3	5000	800	80-150	0,3 -0,5
4-8	5000-10000	-	100-200	0,3-0,5
>8	10000	-	200-400	0,3-0,5
4-13	-	1000	-	-
14-18	-	2000	-	-
Adultos	10000	2000	200-400	2,5-5/semana

-: Não relatado.

Fonte: Aris, 2005* e Maqbool, 2008**(17, 115).

Deficiência de ácidos graxos essenciais também é comum em pacientes com FC, podendo ocorrer inclusive em pacientes com suficiência pancreática(116). No entanto, a suplementação ou monitoramento não é recomendado, sendo apenas prescrito nos casos em que há evidência de deficiência. Dietas ricas em peixes e óleos vegetais são estimuladas, assim como o leite materno(5).

Com relação à deficiência de minerais, destaca-se a necessidade de avaliar a ingestão de cálcio, por estar intimamente relacionada à prevalência de osteopenia e

osteoporose em crianças e adultos com FC. Para maximizar o acréscimo de cálcio no conteúdo ósseo de crianças e adolescentes, a ingestão e suplementação devem ser apropriados(101).

Suplementação de ferro, zinco e selênio somente são implementadas quando há evidência bioquímica de deficiência(101).

2.3 Metabolismo Ósseo

2.3.1 Fisiopatologia da Doença Óssea na FC

Em indivíduos saudáveis, os processos de reabsorção óssea, realizado pelos osteoclastos, e a formação óssea, realizada pelos osteoblastos, são estreitamente regulados pelos osteócitos de forma que a quantidade de osso formado seja equivalente a quantidade reabsorvida. O desequilíbrio entre os processos de formação e reabsorção óssea pode ocasionar aumento ou diminuição da massa óssea (117, 118).

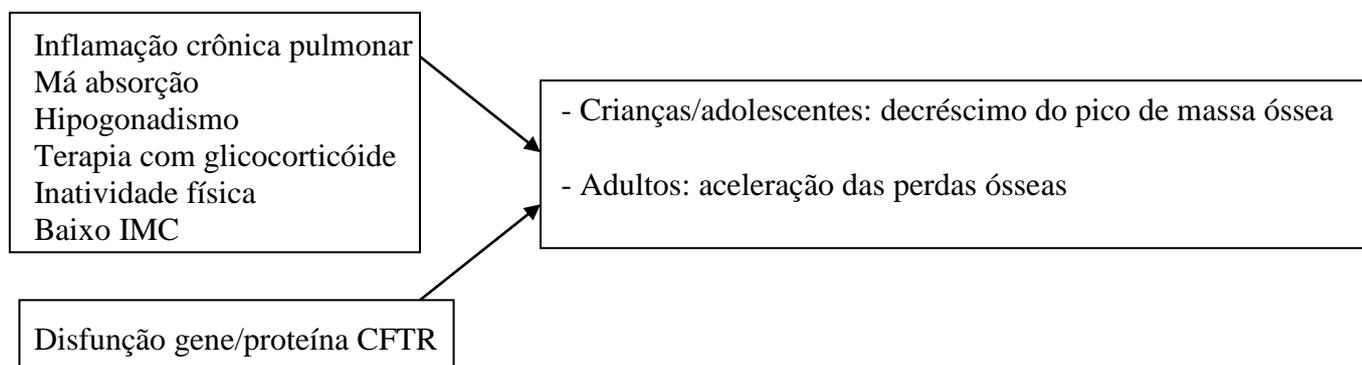
A taxa de modelação/remodelação óssea é muito alta durante o crescimento do osso com a formação óssea do corpo total superior à reabsorção até atingir o pico de massa óssea. Após esse período processos de regeneração óssea permanecem contínuos através da remodelação em equilíbrio. Na velhice, independentemente do sexo, o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea torna-se negativo(117, 118).

O fato de atingir ou não o pico de massa óssea vai contribuir para a fragilidade óssea futura. Doenças crônicas na infância podem trazer prejuízos à saúde óssea, uma vez que reduzem o pico de massa óssea. Crescimento deficiente, atraso puberal, má nutrição, diminuição da atividade física, inflamações crônicas e uso de glicocorticoides

representam fatores de risco importantes para a diminuição do incremento de massa óssea(119).

Sendo assim, pacientes com FC reúnem importantes fatores de risco, dispostos na figura 2, para redução do conteúdo mineral ósseo. Reduções das taxas de incremento ósseo ocorrem em função da gravidade da doença, desnutrição e consequente diminuição de IMC, atividades físicas limitadas e uso crônico de glicocorticoides. Somado a isto, a puberdade tardia também contribui para a redução do pico de massa óssea (17, 120-122).

Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos da doença óssea, associados à Fibrose Cística



Adaptado de Javier, 2011(122).

Avaliação histomorfológica óssea em adultos com FC, em indivíduos transplantados e não transplantados, mostra que a desordem predominante é a osteopenia trabecular e cortical. Nesse caso, foram detectadas evidências de diminuição da atividade osteoblástica e aumento da atividade osteoclástica(123). Por outro lado, a histomorfometria óssea de pacientes adultos com FC clinicamente estáveis demonstrou volume de osso esponjoso significativamente reduzido com tendência de diminuição de conectividade. Os índices de formação óssea também estavam reduzidos nestes pacientes (124).

Considerando que o comprometimento ósseo pode vir a iniciar-se na infância e adolescência, na idade adulta a prevalência de baixa massa óssea (BMO) é evidenciada em muitos estudos, conforme descrito no item 2.5. Tal fato deve-se tanto à diminuição de incremento ósseo quanto à aceleração das taxas de perdas ósseas (107, 108, 125).

Estudos com marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo sugerem que há um desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea, com aceleração da reabsorção sem aumento compensatório de formação óssea em pacientes com FC, mesmo quando clinicamente estáveis (105, 125).

Além disso, o acometimento multissistêmico da FC também contribui para a patogênese da doença óssea. Primeiramente, a insuficiência pancreática exócrina resulta em má-absorção que, além de comprometer o IMC, diminui a absorção de micronutrientes, como magnésio, cálcio e vitaminas lipossolúveis, como vitamina D, promovendo níveis séricos insuficientes destes (126). A importância de micronutrientes e da vitamina D no metabolismo ósseo será discutida no item 2.3.2.

A disfunção do gene CFTR também pode influenciar no metabolismo ósseo, uma vez que a proteína está presente em osteoclastos e osteoblastos(127). Estudo realizado por King e cols encontrou forte associação entre BMO e presença de genótipo deltaF508 em heterozigose ou homozigose, sugerindo risco de BMO quando há presença do alelo (14). No entanto, outros estudos não identificaram correlação entre deltaF508 e BMO(105, 128).

Com relação ao acometimento da função pulmonar, nos períodos de exacerbação da doença por infecção, os marcadores de *turnover* ósseo e citocinas inflamatórias aumentam a reabsorção óssea (129). Adicionalmente, nos períodos de exacerbação, mesmo quando não ocorre hospitalização, a prática de atividade física torna-se inviável

o que também compromete a DMO, uma vez que a prática de atividades físicas diárias correlaciona-se positivamente à DMO(89, 105, 120).

O uso intermitente de glicocorticoides acarreta diminuição da formação óssea, diminuindo também a resistência óssea. Os efeitos deletérios do excesso de glicocorticoides no osso são resultado do efeito direto que este exerce sobre os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, estimulando a apoptose dos dois primeiros e prolongando a vida útil do último. Osteoporose induzida por glicocorticoides frequentemente apresenta-se com fratura da coluna vertebral (89, 130, 131).

Outro problema importante é a ocorrência de transplante pulmonar e consequente terapia imunossupressora. Como a terapia imunossupressora é mandatória após realização do transplante, e esta pode exacerbar a condição pré-existente de baixa DMO, indivíduos com baixa DMO e histórico de fratura podem ser considerados de alto risco e excluídos da possibilidade de transplante pulmonar (17, 132).

Deste modo, a patogênese da baixa DMO em indivíduos com FC permanece em estudo. Para fins de denominação, o consenso da *CFF* adotou que é preferível utilizar o termo doença óssea na FC do que osteoporose. De qualquer forma, a instituição de rastreamento para fins de verificação de perda de massa óssea, bem como profilaxia e manejo adequados para pacientes com BMO é de relevante importância (17, 121).

2.3.2 Deficiências Nutricionais relacionadas ao Metabolismo Ósseo

2.3.2.1 Vitamina D

A vitamina D é assim denominada generalizando as formas vitamina D₂ e D₃. Fontes alimentares de vitamina D são incomuns. Portanto, vitamina D pode ser obtida

mais comumente de duas formas: pela luz solar, através da radiação UVB sobre a pele, ou pela ingestão de suplementos dietéticos a base de vitamina D₂ ou D₃(133, 134).

Durante a exposição solar à radiação UVB (290nm a 315 nm) a molécula 7-deidrocolesterol presente na pele é convertida em pré-vitamina D₃, a qual é imediatamente convertida em vitamina D₃. Exposição excessiva ao sol degrada tanto a pré-vitamina D₃, quanto a vitamina D₃, de forma que não há possibilidade de intoxicação por vitamina D através da produção pela luz solar(133, 134).

Quando ingerida através de suplementos alimentares, tanto a vitamina D₂ quanto D₃ são absorvidas no intestino delgado, incorporadas por quilomicrons e levadas por estes à circulação(133, 134).

Independentemente da fonte de obtenção, a vitamina D é transportada ao fígado, onde ocorre a conversão a 25-OHD (calcidiol) mediada pela enzima 25-hidroxilase, sendo sua regulação substrato dependente. Na forma de 25-OHD é metabolicamente inativa, sendo ativada posteriormente no rim através da ação da enzima 25-(OH)-1-alfa-hidroxilase (1-alfa-hidroxilase), formando 1,25(OH)₂D (calcitriol) (133, 134).

A ativação da 25- OHD em 1,25 (OH)₂D é regulada pelos níveis séricos de cálcio, fósforo e hormônio da paratireóide (PTH). O PTH aumenta quando os níveis de 25- OHD estão baixos, gerando um aumento da 1,25(OH)₂D e esta exerce retroalimentação negativa sobre o PTH. A diminuição de cálcio gera um estímulo indireto na produção de 1,25 (OH)₂D, através do aumento de PTH, já o fósforo age diretamente(133, 134).

A principal função da vitamina D é contribuir para manutenção dos níveis séricos extracelulares de cálcio. A eficiência da absorção intestinal e renal de cálcio é aumentada na presença de 1,25(OH)₂D. Sem vitamina D, apenas 10 a 15% do cálcio seria absorvido(133, 135, 136).

Na manutenção da massa óssea a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, permite a mineralização óssea normal e mobiliza o cálcio do osso para a circulação, participando inclusive na maturação do colágeno e da matriz celular. A vitamina D também estimula a formação de osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina. Age sinergicamente com o PTH na ativação e maturação das células osteoclásticas(133).

Com o objetivo de alcançar níveis suficientes de vitamina D através da luz solar, exposição dos braços e das pernas por 5 a 30 minutos (dependendo da estação, latitude e pigmentação da pele) entre as dez horas da manhã e três horas da tarde, duas vezes por semana é na maioria dos casos adequado. A produção de vitamina D pela pele é especialmente eficaz para pacientes com síndromes de má-absorção de gordura (133, 136).

Entretanto, a produção de vitamina D através da pele é alterada por uma série de fatores como o uso de filtro solar ou roupas, fototipo, envelhecimento da pele, latitude, estação do ano, hora do dia. Acima e abaixo da latitude 33° , a síntese de vitamina D pela pele é muito baixa ou ausente nos meses de inverno(133, 135).

A questão da latitude geográfica é importante porque nos períodos de solstício de inverno, para as latitudes abaixo de 35° , a produção de vitamina D é diminuída drasticamente. Isso ocorre em função do ângulo zenital do sol, o qual afeta o caminho óptico que os raios UVB têm que percorrer para chegar à superfície da terra. Quanto este ângulo é mais oblíquo o caminho é aumentado e uma menor quantidade de fótons UVB chegam à superfície(136).

Outros fatores como envelhecimento da pele e uso de protetor solar também diminuem os níveis de produção de vitamina D na pele. Além disso, diferenças de fototipo podem interferir na quantidade de vitamina D produzida na pele, em função da quantidade de melanina. No entanto, outros fatores além dos níveis de melanina

poderiam estar implicados nas diferenças étnicas de produção de vitamina D (136, 137).

Com relação às preparações multivitamínicas, estas contêm entre 400-1000UI de vitamina D₂ ou D₃. As necessidades diárias variam conforme sexo e idade, sendo maiores para os indivíduos que naturalmente apresentam risco de deficiência(135).

Há evidências de que preparações contendo vitamina D₂ ou D₃ são equivalentes. Ambas mantêm os níveis de 25-OHD e 1,25 (OH)₂D e melhoram a saúde óssea, sendo que as doses de vitamina D recomendadas variam conforme a idade (138).

Apesar da forma metabolicamente ativa ser a 1,25(OH)₂D, que tem vida média de 6 horas, os níveis séricos de vitamina D são aferidos de forma fidedigna através da dosagem de 25-OHD. Isso ocorre em função da 25-OHD possuir uma meia vida sérica maior que a 1,25 (OH)₂D , de duas a três semanas.

Além disso, a dosagem de 1,25(OH)₂D não é apropriada para verificar os níveis de vitamina D, pois não reflete a condição real dos estoques de vitamina D, estando frequentemente normal ou elevada na presença de hiperparatireoidismo secundário(139).

Existem várias metodologias para dosagem 25-OHD como radioimunoensaio (RIA), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) e Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrometria de Massa em Tandem (LC/MS/MS). Todas são úteis na prática clínica, porém os ensaios estão sujeitos a variabilidades. A cumutatividade entre os diferentes sistemas de medição é imprescindível de forma que parâmetros de comparabilidade dos resultados possam ocorrer(135).

Ensaio quimioluminescente da Liaison[®] - Diasorin, dosa a 25-OHD total, não separando 25(OH)D₂ da 25(OH)D₃. Já a LC/MS/MS e HPLC quantificam separadamente a 25(OH)D₂ da 25(OH)D₃. Apesar desta diferença, há uma boa concordância entre os dois métodos, Liaison[®] e LC/MS/MS, desde que os ensaios

sejam adequadamente calibrados e seja utilizado controle de qualidade interno e externo(140).

Estudo realizado por Farrell e cols, comparando o desempenho de dois métodos de medida de vitamina D por LC/MS/MS com 6 diferentes kits comerciais, sendo que 5 dosam vitamina D por ensaio quimioluminescente, Abbott[®], Liaison[®], Isys, Roche[®], Siemens[®], e 1 por RIA, verificou que Liaison[®] demonstrou concordância superior com LC/MS/MS. O coeficiente de concordância e correlação (CCC) entre os dois métodos de LC/MS/MS foi de 0,99. O kit de RIA demonstrou CCC de 0,97, sendo considerado o único ensaio com desempenho comparável a LC/MS/MS. Os ensaios quimioluminescentes obtiveram CCC que variou de 0,85 (Abbott[®]) a 0,95 (Liasion[®]). (141).

A definição de níveis adequados de vitamina D é controversa. O ponto de corte recomendado pela Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos - *US Endocrine Society* difere do estabelecido pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos (*Institute of Medicine* - US IOM). A *US Endocrine Society* recomenda que os níveis séricos de 25(OH)D sejam maiores que 30ng/mL, conforme Tabela 4 (135). Já o Instituto de Medicina dos EUA (US IOM) considera que níveis séricos de 25(OH)D de 20ng/mL são adequados para a maioria da população saudável norte-americana. (142).

Tabela 4: Classificação dos níveis séricos de vitamina D em ng/mL.

Classificação dos Níveis de Vitamina D	25-OHD (ng/mL)
Desejável	> 30
Insuficiente	21 – 29
Deficiente	< 20
Hipervitaminose	> 100

Fonte: *US Endocrine Society* (135).

Alguns indivíduos doentes, conforme a US *Endocrine Society*, deveriam ter seu nível sérico de 25(OH)D medido, conforme o Quadro 2 [134].

Quadro 2: Doenças com indicação de medida de 25(OH)vitamina D, conforme a Sociedade de Endocrinologia dos EUA .

Raquitismo
Osteomalácia
Osteoporose
Doença renal crônica
Doença hepática
Síndromes de má-absorção
Fibrose Cística
Doença inflamatória Intestinal
Doenças de Crohn's
Cirurgia bariátrica
Hiperparatireoidismo
Medicamentos
Glicocorticoides
Antiretrovirais, HIV
Antifúngicos
Gravidez e lactação
Histórico de fraturas não traumáticas

Fonte: Holick, 2011(135).

Níveis séricos de 25-OHD acima de 30ng/mL promoveriam benefícios na DMO, diminuindo os riscos de fratura, sendo recomendada uma ingestão que varia conforme a idade. Níveis apropriados de 25-OHD são especialmente importantes para adolescentes e jovens adultos, em função do pico de massa óssea, protegendo-os do risco de fratura, quando forem mais velhos(143).

Quando os níveis séricos são inferiores a 30ng/mL, há decréscimo na absorção intestinal de cálcio com concomitante aumento de PTH(144). Com a progressão da deficiência de vitamina D, as glândulas paratireóides estimulam a produção de PTH em

altos níveis, provocando hiperparatireoidismo secundário. O PTH estimula o metabolismo de 25-OHD em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o que agrava mais ainda a deficiência de vitamina D(133).

A diminuição de vitamina D leva a uma diminuição da absorção intestinal de cálcio com hipocalcemia subsequente. O hiperparatireoidismo secundário mantém os níveis de cálcio normais às custas da mobilização do cálcio dos ossos, ou seja aumenta a reabsorção e catabolismo ósseo, aumentando o risco de fraturas(133).

Muitos estudos têm demonstrado a relação inversa entre níveis séricos de 25-OHD e PTH, sendo que quando a 25-OHD está baixa o PTH começa a subir. O PTH atingiria um nível ótimo, em mulheres na pós-menopausa, quando os níveis séricos de 25-OHD estivessem entre 30 e 40ng/mL(145). Outros estudos demonstraram estabilização de PTH em menores concentrações de 25-OHD, 16ng/mL(146), ou não demonstraram haver essa relação (147).

Adicionalmente, parece haver diferença significativa nos níveis de PTH, dependendo da idade, sexo, função renal, ingestão de cálcio e fósforo. Os níveis de PTH em platô encontrados em mulheres parecem ser maiores que em homens(139).

Estudos têm demonstrado relação entre altos níveis de 25-OHD, DMO e redução do risco de fratura de quadril. Uma meta-análise realizada com foco sobre a eficácia da suplementação de vitamina D na redução de risco de fratura demonstrou relação de dose-resposta. Na dose de 700-1000UI/dia os níveis séricos de 25-OHD alcançados foram de 30 a 44ng/mL com redução de risco de fratura à queda(148).

Níveis tóxicos de vitamina D são ocorrência rara. Doses de suplementação acima de 50 000UI/dia aumentam os níveis de 25-OHD para mais de 150ng/mL, estando associados com hipercalcemia e hiperfosfatemia(133).

Crianças e adultos mantendo os níveis de 25-OHD acima de 20ng/mL estarão prevenindo raquitismo e osteomalácia. No entanto, para maximizar os efeitos da vitamina D sobre o cálcio sérico, ossos e metabolismo muscular os níveis provavelmente deveriam ser superiores a 30ng/mL(135).

Somado a isto, estudos epidemiológicos têm sugerido que níveis de 25-OHD acima de 30ng/mL podem oferecer benefícios adicionais na redução de risco de câncer, doenças autoimunes, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e doenças infecciosas(135).

2.3.2.2 Cálcio e Fósforo

Mais de 99% do cálcio e 80% do fósforo total do organismo humano é encontrado na forma de hidroxapatita de cálcio $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ nos ossos e dentes. Deste modo, o tecido ósseo serve como um reservatório de cálcio e fósforo, através do processo de remodelação óssea(142).

As maiores fontes alimentares de cálcio são leite e seus derivados. Nos Estados Unidos há uma estimativa de que 72% do cálcio seja proveniente do leite, iogurte e de alimentos lácteos. O cálcio remanescente vem de vegetais (7%), grãos (5%), legumes (4%), frutas (3%), carnes e peixes (3%), ovos (2%) e outros alimentos (3%)(149).

Já o fósforo é encontrado naturalmente em muitos alimentos, tendo altas concentrações no leite de vaca. Em adultos, cerca de 62mg de fósforo são consumidos a cada 100Kcal. A suplementação é raramente utilizada, sendo relevante salientar que quantidades excessivas de cálcio afetam a absorção de fósforo e vice-versa(150).

A suplementação de cálcio é feita principalmente através de carbonato de cálcio ou citrato de cálcio. Comparativamente, carbonato de cálcio contém cerca de 40% do

cálcio elementar e citrato de cálcio contém 21%, possuindo biodisponibilidade equivalente. Sendo assim, com base na avaliação de biodisponibilidade, custo e eficácia clínica a suplementação com carbonato de cálcio parece ser uma boa alternativa para tratamento de risco de fratura e baixa DMO(142, 151). No entanto, carbonato de cálcio possui maiores efeitos gastrointestinais quando comparado ao citrato de cálcio(152).

A ingestão diária recomendada (RDA) de cálcio varia conforme sexo e idade (tabela 5). Para as faixas etárias de 9 a 18 anos, deve haver ingestão de cálcio consistente com o incremento ósseo e balanço positivo de cálcio, sendo que as quantidades requeridas são diferentes para sexo e faixas etárias de 9-13 anos e 14-18 anos(153).

Essa divisão das faixas etárias justifica-se em função de que meninas possuem tempo de acúmulo de conteúdo mineral ósseo (CMO) menor quando comparado aos meninos. Antes da puberdade não há diferença significativa entre os sexos, porém após a menstruação as meninas apresentam um declínio acentuado de acúmulo de CMO, já os meninos tem mais tempo para estabelecer a massa óssea(153). Deste modo, a necessidade média estimada (EAR) de cálcio de forma a atender ambos os sexos na faixa etária de 9-18 anos é de 1100mg/dia e a RDA é de 1300 mg/dia(142).

Na idade adulta o objetivo é que a ingestão de cálcio promova a manutenção da massa óssea e o balanço de cálcio neutro. A ingestão de 741 mg/dia de cálcio parece ser suficiente para manutenção da massa óssea em indivíduos saudáveis de ambos os sexos(154). Dada a incerteza de medição o valor estimado de EAR de cálcio é arredondado para 800mg/dia, gerando uma RDA de 1000mg/dia na faixa etária de 19 a 51 anos, para ambos os sexos(142).

O processo natural de perda óssea começa a manifestar-se na idade adulta, sendo mais cedo para as mulheres (50 a 55 anos), em função da menopausa, que para os

homens (acima dos 70 anos). Nesse momento, é importante ressaltar que o objetivo da ingestão de cálcio durante essa fase é diminuir a perda óssea, sendo que por maior que seja a ingestão de cálcio não há como evitar completamente a perda(142).

Tabela 5: RDA e EAR para o Cálcio (mg/dia), conforme o Instituto de Medicina dos EUA.

Faixa Etária (anos)	RDA (mg)		EAR (mg)	
1 – 3	700		500	
4 – 8	1000		800	
9 – 18	1300		1100	
19 – 30	1000		800	
31– 50	1000		800	
51 – 70	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
	1000	1200	800	1000
> 70	1200		1000	

RDA: ingestão diária recomendada EAR: necessidade média estimada

Fonte: IOM, 2011(142).

Para a faixa etária de 51 a 70 anos o EAR e RDA são diferentes, conforme o sexo. Para homens não há evidência de que ocorram mudanças significativas na constituição óssea entre os 50 e 60 anos. Portanto, os valores de EAR e RDA são mantidos os mesmos para homens entre 31 e 50 anos(142).

Por outro lado, para as mulheres que se encontram na faixa etária de 51 a 70 anos a ingestão de cálcio atenua a perda óssea durante e imediatamente após a menopausa. O desfecho considerado para estabelecer a EAR e RDA foi a DMO, sendo preditor de risco de fratura(142).

Finalmente, para mulheres com mais de 70 anos supõe-se que a perda óssea significativa já ocorreu, sendo agora semelhantes às perdas observadas em homens. Por isso, estabeleu-se um incremento de 200mg/dia de cálcio, resultando em um valor de EAR de 1000mg/dia e RDA de 1200mg/dia(142).

Retomando a questão que concerne ao metabolismo do cálcio, o mesmo é regulado pelo sistema PTH-Vitamina D. A rápida liberação do cálcio do osso para a corrente sanguínea é essencial para a manutenção de níveis séricos adequados. Por outro lado, reabsorção excessiva de cálcio pode comprometer a integridade e a força dos tecidos esqueléticos(142).

A concentração sérica de cálcio total deve ficar rigorosamente entre 8,5 e 10,5mg/dL, faixa normal. Quando o nível de cálcio não se encontra adequado, mecanismos para buscar a homeostase do cálcio são ativados aumentando ou diminuindo a secreção de PTH e de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (142).

Nos casos em que há redução do cálcio sérico, será sinalizada a liberação de PTH o qual irá estimular a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a fim de aumentar a reabsorção óssea, aumentando assim os níveis séricos de cálcio. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ age não só nos ossos, mas também no intestino e rins para aumentar os níveis séricos de cálcio. Igualmente, os níveis séricos de fósforo também aumentam pela ação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. À medida que a concentração sérica de cálcio aumentam há *feedback* negativo, diminuindo a secreção de PTH(142).

Quando há deficiência de vitamina D, o metabolismo ósseo é significativamente afetado, já que há redução da absorção de cálcio. Concomitantemente, observa-se um aumento expressivo de PTH sérico frente às mudanças da concentração sérica de cálcio iônico e indução da atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase, com conseqüente aumento da conversão de 25-OHD em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e aumento da absorção de cálcio no intestino, depletando ainda mais as reservas de vitamina D(142).

A absorção de cálcio pode ocorrer através de transporte ativo e difusão passiva pela mucosa intestinal. O transporte ativo de cálcio é dependente de 25-OHD e ocorre quando há ingestão média a moderada de cálcio. Níveis circulantes elevados de

1,25(OH)₂D, ativam o receptor de vitamina D (VDR), levando ao aumento da absorção intestinal de cálcio, redução da excreção renal e aumento da reabsorção óssea(155).

Em contrapartida, a difusão passiva é dependente de gradiente eletroquímico e ocorre quando há alta ingestão de cálcio, sendo que as maiores taxas de difusão ocorrem no duodeno, jejuno e íleo(156).

A fração de cálcio absorvível corresponde a aproximadamente 25% da ingestão de cálcio. Em geral a média de absorção de cálcio está diretamente relacionada à quantidade ingerida. No entanto, quando a ingestão de cálcio é baixa ocorrem mecanismos de adaptação levando a aumento da fração absorvida (142, 154).

Esse tipo de adaptação ocorre quando há um declínio dos níveis séricos de cálcio acompanhado do aumento de PTH e 1,25(OH)₂D. No entanto, este aumento da fração absorvida nem sempre é suficiente para compensar a falta de ingestão de cálcio.

Na puberdade a fração absorvida de cálcio tende a aumentar já que é o momento de pico de crescimento ósseo. Em um estudo realizado por Abram e Stuff (1994), a fração de absorção aumentou de 28 para 34% durante a puberdade. Neste período, a magnitude do incremento ósseo determina a massa óssea no adulto, a qual, por sua vez, é um significativo preditor de risco de fratura na vida adulta(157).

Com o aumento da idade e após a menopausa, a fração absorvida de cálcio tende a cair. A absorção diminuída de cálcio manifesta-se principalmente em mulheres após os 75 anos, mesmo com níveis séricos adequados de calcitriol, sugerindo resistência intestinal a este na velhice, afetando possivelmente a difusão passiva de cálcio (158).

2.3.2.3 Magnésio

Além de estar envolvido em mais de 300 processos enzimáticos, o magnésio desempenha papel no desenvolvimento e manutenção dos ossos e tecidos calcificados, participando também da manutenção dos níveis intracelulares de potássio e cálcio(150).

Os alimentos ricos em magnésio incluem legumes verdes, cereais integrais e sementes. Carnes, leite e ovos possuem teor intermediário de magnésio. Água é uma fonte variável de magnésio, sendo a água dura mais rica em sais de magnésio que a água mole(150).

A absorção é dada ao longo de todo o trato gastrointestinal, sendo que a absorção máxima ocorre no jejuno e íleo distal. Tanto em adultos quanto em crianças a fração absorvida de magnésio é inversamente proporcional a quantidade ingerida. Em uma dieta balanceada, aproximadamente 50% do magnésio consumido é absorvido(150).

A RDA para o magnésio varia conforme sexo e idade, conforme tabela 6 (149, 150).

Tabela 6: RDA para o Magnésio (mg/dia).

Faixa Etária (anos)	RDA (mg)	
1 – 3	80	
4 – 8	130	
9 – 13	240	
14 – 18	Homens	Mulheres
	360	410
19 – 30	310	400
31– 50	320	420
> 51	320	420

RDA: ingestão diária recomendada

Fonte: US Agriculture, 2010(149).

A concentração sérica de magnésio é mantida pelos rins, onde o mesmo é filtrado, reabsorvido e a quantidade excedente é excretada através dos rins. A concentração plasmática de magnésio é o maior determinante da quantidade a ser excretada pelos rins. Da quantidade reabsorvida, cerca de 50-60% do conteúdo corporal de magnésio é armazenado no osso(159).

Quanto ao magnésio ingerido diretamente de fontes alimentares, não há risco de ocorrer efeitos adversos relacionados à ingestão excessiva. No entanto, fármacos a base de sais de magnésio podem gerar efeitos nocivos quando ingeridos em excesso(150).

O nível de ingestão acima do limite tolerável para adultos causa diarreia. Entretanto, estudos têm observado diarreia leve em um pequeno percentual de pacientes ingerindo de 360-380mg/dia (150).

Efeitos mais graves incluem, além de diarreia, náuseas, cólicas abdominais, alcalose metabólica e hipocalcemia. Indivíduos com insuficiência renal possuem maior risco de toxicidade pelo excesso de consumo farmacológico de sais de magnésio(150).

Há potencial de interação dietética de outras substâncias sobre o magnésio. Alto conteúdo de fosfato na dieta parece diminuir a absorção intestinal de magnésio, assim como ocorre em dietas ricas em fibras. Ingestão de cálcio acima de 2600mg/dia também diminuem o balanço de magnésio. Por outro lado, baixas concentrações séricas de magnésio promovem hipocalcemia por hipoparatiroidismo funcional(159).

Adicionalmente, as principais manifestações clínicas e anormalidades bioquímicas quando há deficiência de magnésio são: hipocalcemia sintomática, interferência no metabolismo do cálcio, hiperexcitabilidade neuromuscular, câibras musculares(150).

A depleção de magnésio pode ser encontrada nos casos de síndrome de má-absorção, doenças cardiovasculares e neuromusculares, diabetes mellitus, osteoporose,

alcoolismo crônico, lembrando que depleção de magnésio pode estar presente mesmo quando os níveis séricos estão normais(159).

Em ensaio clínico randomizado realizado com adolescentes do sexo feminino, saudáveis, idade entre 8 e 14 anos, com ingestão inferior a 200mg/dia, (n=23), avaliou-se a DMO, através de DXA, e os níveis séricos de magnésio no ingresso do estudo e em 6 e 12 meses, após a suplementação com óxido de magnésio (300mg de magnésio elementar/dia). Foi mostrado que no grupo suplementado com magnésio, houve efeito positivo de acreção de massa óssea, com aumento significativo de CMO(160).

Adicionalmente, estudo realizado em mulheres pós-menopausa (n=20), suplementadas com 1830 mg de magnésio por 30 dias, avaliou os marcadores bioquímicos de turnover ósseo. Níveis basais de magnésio, cálcio e PTH eram apropriados. A suplementação de magnésio resultou em, respectivamente, decréscimo de 32,1% e aumento de 43,7% nos níveis séricos de PTH e osteocalcina(161).

2.3.3 Importância da Vitamina D e demais micronutrientes em pacientes com FC

Deficiência de vitamina D é comum em pacientes com FC, sendo causa importante de doença óssea, independentemente da estação ou latitude geográfica (16, 17).

O estabelecimento da insuficiência pancreática acarreta riscos para a saúde óssea. A má-absorção de cálcio, magnésio, vitaminas lipossolúveis D e K, doença hepatobiliar, acabam levando à deficiência de crescimento(23).

Adicionalmente, o uso crônico de corticosteroides para o tratamento da doença pulmonar tem efeitos deletérios para o osso, diminuindo a absorção de cálcio, suprimindo o crescimento e aumentando seu catabolismo(89). Estudo realizado com

224 crianças com FC verificou que o tratamento com corticosteroides traz impacto na altura de meninos em idade pré-puberal, com efeitos que podem persistir mesmo após a interrupção do tratamento(162).

A saúde óssea pode ser verificada por exame físico, histórico de fraturas, achados radiográficos e avaliação da densidade mineral óssea. Parâmetros bioquímicos como dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio, PTH e 25-OHD devem ser realizados para que os pacientes sejam devidamente suplementados, tendo a ingestão corrigida, se necessário(101).

Concentrações séricas de 25-OHD abaixo de 10ng/mL, indicando deficiência grave de vitamina D, são observadas em 5 a 10% dos pacientes com FC. A maior parte dos adultos possui níveis séricos em média de 20ng/mL. Em estágios finais da doença, deficiência grave de 25-OHD ocorre em 25 a 33% dos pacientes(17, 126).

Ao estudar os níveis de vitamina D em 185 pacientes adultos com FC, Wolfenden e cols observaram uma prevalência de 76% com níveis inferiores a 30ng/dL e 23% com níveis inferiores a 15ng/mL. A utilização de multivitamínico contendo 400UI de vitamina D não preveniu insuficiência de vitamina D. Associação positiva foi encontrada entre níveis de 25-OHD e VEF1(163).

Ingestão de cálcio associa-se de modo positivo com osteocalcina, marcador de formação óssea(16). Recentemente, as recomendações de ingestão de cálcio foram revisadas, em função da elevada prevalência de densidade mineral óssea baixa e consequente aumento de risco de fraturas em crianças e adultos com FC. Para maximizar o incremento de cálcio no osso o consumo de cálcio deve ser, no mínimo, o estabelecido pela US IOM(120, 142).

Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados que estabeleçam qual a quantidade de cálcio adequada em pacientes com FC com efeito específico sobre a

saúde óssea. Deste modo, estabeleceu-se que a ingestão de cálcio a partir da dieta deve ser de no mínimo 1300 a 1500 mg/dia (17, 164). Já o consenso da *EuroCareCF* (121) recomenda que a ingestão de cálcio siga o recomendado pelo IOM(142). Caso a ingestão diária não seja suficiente, a dieta do paciente deve ser reavaliada e/ou a hipótese de suplementação deve ser considerada(121, 164).

De modo semelhante, não se estabeleceu dose de vitamina K a ser suplementada. Recomendações sobre a ingestão ou suplementação de vitamina K, para pacientes com insuficiência pancreática, variam de 0,3 a 0,5mg/dia, conforme consenso da *CFF* (17), a 1mg até 10mg/dia, conforme *EuroCareCF* e *UK Cystic Fibrosis Trust*(121, 164).

Com relação ao magnésio, em estudo realizado com 149 pacientes com FC, verificou-se que a concentração sérica deste íon foi significativamente mais baixa e nível sérico de fósforo foi normal, quando comparados ao grupo controle, composto por indivíduos saudáveis. Nesse estudo, nível sérico baixo de magnésio associou-se com níveis baixos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (165). Outros estudos que avaliaram níveis séricos de magnésio e fósforo em pacientes com FC, em diferentes faixas etárias e graus de gravidade da doença, não identificaram níveis inapropriados(166-168).

Em se tratando de níveis séricos de 25 (OH) vitamina D em pacientes com FC, a recomendação da *CFF* é de que pacientes que recebem suplementação de vitamina D tenham níveis de 25-OHD $\geq 30\text{ng/mL}$ (17). Essa recomendação baseia-se na relação entre 25-OHD e PTH em indivíduos saudáveis. No entanto, estudo realizado em 2011 por West N e cols, avaliando a relação entre 25-OHD e PTH, verificou que níveis adequados de vitamina D corresponderiam a $\geq 35\text{ng/mL}$, resultando em uma maior probabilidade, 90%, de suprimir os níveis de PTH ($< 50\text{pg/mL}$) de forma a evitar perda óssea (169).

Tabela 7: Níveis séricos de 25 (OH)vitamina D e hormônio da paratireóide (PTH) em pacientes com fibrose cística.

Vitamina D (ng/mL)	PTH < 50pg/mL(%)
≥20	49,3
≥25	69,3
≥30	81,3
≥32	85,3
≥34	88,0
≥35	90,7
≥38	92,0
≥40	93,3
≥42	96,0
≥44	96,0
≥46	98,7

Fonte: West, 2011(169).

Similarmente, a *UK Cystic Fibrosis Trust*, preconiza que os níveis séricos de vitamina D estejam entre 30ng/mL e 60ng/mL. Caso os níveis de vitamina D estejam abaixo de 10ng/mL, níveis séricos de PTH devem ser verificados(164).

Entretanto, não há consenso estabelecido sobre qual nível sérico de 25(OH)D é realmente necessário para otimizar a mineralização óssea em crianças, adolescentes e adultos. Diretrizes do *EuroCareCF* sugerem que os níveis séricos de vitamina D devam se manter acima de 20ng/mL(121).

Da mesma forma a quantidade de vitamina D a ser suplementada também permanece controversa, conforme os diferentes consensos (Tabela 8).

Tabela 8: Doses recomendadas de vitamina D para pacientes com Fibrose Cística de acordo com a faixa etária.

<i>CFF</i>		<i>UK Cystic Fibrosis Trust</i>		<i>EuroCareCF</i>	
Faixa Etária (anos)	Vitamina D (UI)	Faixa Etária (anos)	Vitamina D (UI)	Faixa Etária (anos)	Vitamina D (UI)
0-1	600	0-1	400	> 1	1000-5000
1-3	800	1-12	400-800	Adultos	1000-5000
4-13	1000	>12	800-2000	Lactantes	1000-2000
>14	2000				

Fonte: *Cystic Fibrosis Foundation*(17), *UK Cystic Fibrosis Trust*(164), *EuroCareCF*(121).

Doses consideravelmente mais elevadas podem vir a ser necessárias para alguns pacientes (17, 164), a fim de manter níveis séricos de 25(OH)D acima de 20ng/mL (121).

Adicionalmente, *EuroCareCF* recomenda que a suplementação com vitamina D₃ é preferível à vitamina D₂(121). Tal recomendação baseia-se no estudo realizado por Trang e cols, no qual foi evidenciado que a suplementação com vitamina D₃ aumenta 1,7 vezes mais os níveis de 25(OH)D quando comparado à vitamina D₂(170).

Contudo, apesar da suplementação, realizada de acordo com o recomendado, 95% das crianças tiveram níveis de 25-OHD inferiores a 30ng/mL e 50%, têm valores abaixo de 16ng/mL, ou seja, insuficiente, no Canadá(16). O mesmo ocorre com vitamina K frente à suplementação supostamente adequada, 65% dos pacientes possuíam concentrações séricas baixas e 30% em nível indetectável. Resultados semelhantes ocorrem para as concentrações de cálcio(16).

Deste modo, apesar da suplementação adequada de cálcio, vitamina D e vitamina K, níveis séricos inadequados são verificados e paralelamente diminuição de DMO. O monitoramento através de análises bioquímicas é de especial importância a fim de obter melhores resultados (16, 126).

A causa de deficiência de vitamina D em pacientes com FC permanece em estudo. Lark e cols, avaliando a farmacocinética da vitamina D₂, relataram que adultos com FC absorvem 50% menos de vitamina D₂, quando comparados ao grupo controle. Somado a isto, a absorção variou amplamente, tendo 20% da amostra de pacientes com FC níveis indetectáveis de 25-OHD, de 0 a 36 horas após a administração da vitamina D₂. A heterogeneidade dos níveis de absorção de vitamina D₂ sugere que a individualização da dose se faz necessária. (171).

Pouco se sabe a respeito da enzima 25-hidroxilase em pacientes com FC. Uma das possibilidades para explicar os baixos níveis de 25-OHD seria a concentração reduzida ou atividade prejudicada da enzima 25-hidroxilase e taxas aumentadas de depuração metabólica de 25-OHD em pacientes com FC. Outra hipótese seria a atividade oxidante aumentada do citocromo P450, o que poderia levar a uma degradação acelerada da existente ou recém-formada 25-OHD(17).

Adicionalmente, pouco se sabe sobre a cinética de conversão de 25-OHD na forma metabolicamente ativa, 1,25(OH)₂D em pacientes com FC. Em um estudo realizado com 21 pacientes com FC, com idade entre 6 e 20 anos, não foi evidenciada baixa DMO, pois tratavam-se de pacientes com nutrição e percentual de massa gorda adequada e com terapia de reposição enzimática apropriada. Deste modo, quando o status nutricional é apropriado, parece não haver problemas no metabolismo da vitamina D(168).

Por outro lado, ao avaliar 50 pacientes adultos clinicamente estáveis, com idade entre 18 e 51 anos, evidenciou-se aumento da reabsorção óssea. Nesse estudo os níveis de PTH eram elevados, em função da insuficiência de vitamina D e má-absorção de cálcio, o que provavelmente levou à hiper-reabsorção óssea(125).

Outro fator que pode contribuir para a deficiência de 25-OHD é a reduzida exposição solar a que os pacientes se submetem em função da própria doença ou por precaução contra os efeitos de fotossensibilidade dos antibióticos. Redução de massa gorda também contribuiu para a deficiência de 25-OHD uma vez que diminui as reservas de vitamina D(17).

2.4 Avaliação da Densidade Mineral Óssea

A técnica validada e mais amplamente utilizada para medir DMO é absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) no quadril, coluna e corpo total. DXA emite baixa dose de radiação e possui boa reprodutibilidade, desde que haja protocolo validado e sistematizado(21).

Sendo assim, o programa de controle de qualidade do equipamento DXA deve obedecer às diretrizes recomendadas pelo fabricante para a manutenção do sistema. Procedimentos de calibração do sistema, determinação do erro de precisão e coeficiente de variação devem ser realizados, avaliados criticamente e documentados. Além disso, a capacitação dos diferentes operadores do sistema deve ser realizada e a quantificação do erro aceitável de precisão interoperadores deve ser determinado e estar dentro de uma faixa aceitável de desempenho(21).

Vale ressaltar que não é possível comparar quantitativamente DMO entre equipamentos sem calibração cruzada. Nesse contexto, somente a partir da calibração cruzada entre os equipamentos será possível garantir a cumutatividade entre os sistemas. Deste modo, quando o objetivo for comparar resultados de DMO de um mesmo paciente, realizado em diferentes momentos, ou seja, DMO de acompanhamento, estas

devem ter sido realizadas em um mesmo equipamento ou deve haver processo de calibração cruzada entre eles(21).

Outras técnicas passíveis de serem utilizadas para avaliação de DMO são tomografia quantitativa computadorizada (QCT) e QCT periférica, DXA parcial e ultrassonometria quantitativa. No entanto, T-scores obtidos a partir de outras medidas que não sejam DXA não são equivalentes aos obtidos por DXA, portanto, não se podem aplicar os critérios da OMS para definição de osteoporose e BMO(20, 21).

Existem grupos e fatores de risco para BMO e, segundo preconizado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) em 2007, avaliação sistemática da DMO deve ser realizada nos seguintes casos:

- Mulheres com idade ≥ 65 anos;
- Mulheres na pós-menopausa abaixo dos 65 anos e com fatores de risco para fratura;
- Mulheres na transição menopausal com fatores de risco clínicos para fratura (baixo peso, fratura prévia ou uso de medicação de alto risco);
- Homens com idade ≥ 70 anos;
- Homens abaixo dos 70 anos com fatores de risco clínicos para fratura;
- Adultos com fratura por fragilidade;
- Adultos com doença ou condição associada à baixa massa ou perda óssea;
- Adultos usando medicações associadas à baixa massa ou perda óssea;
- Todo indivíduo candidato à terapia farmacológica, bem como para monitoramento do tratamento;
- Todo indivíduo que não esteja recebendo terapia, desde que haja evidência de perda óssea que possa levar ao tratamento.

Os laudos densitométricos expressam para cada sítio estudado o conteúdo mineral ósseo (CMO) em gramas (g), assim como a densidade mineral óssea (DMO) em g/cm^2 . Sendo assim, DXA não mede a densidade mineral óssea verdadeira ($\text{CMO}/\text{volume do osso, g}/\text{cm}^3$), mas sim a densidade mineral óssea por área ($\text{CMO}/\text{área de projeção, g}/\text{cm}^2$). Logo, DMO é influenciada pelo tamanho do osso e tende a subestimar o valor de DMO para ossos menores e superestimá-la para ossos maiores. Além disso, a reprodutibilidade da medida de DMO parece ser dependente da idade, tendo coeficiente de variação maior em crianças menores de 10 anos (172, 173).

Assim, a influência do tamanho do corpo deve ser sempre considerada, principalmente em crianças e adolescentes. O resultado final a ser interpretado para fins diagnósticos é expresso em T-score (número de desvios-padrão da média de mulheres adultas jovens) e ou Z-score (número de desvios-padrão da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo), dependendo da faixa etária(21).

O banco de dados a ser utilizado para referência de Z-score deve ser população-específicos. A raça relatada pelo paciente deve ser utilizada. Além disso, sexo, idade, peso e altura também devem ser considerados (21).

Para indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos, os sítios esqueléticos de medição são coluna lombar (L1-L4) e quadril (colo femoral e fêmur total). O rádio 33% é o único sítio ósseo periférico passível de ser utilizado para fins diagnósticos, sendo sua aplicabilidade restrita aos casos em que a coluna lombar ou fêmur não puderem ser medidos ou interpretados, nos pacientes com hiperparatireoidismo e nos obesos com peso acima do limite aceitável pelo equipamento(21).

O padrão internacional de referência da OMS (20) para diagnóstico de osteoporose é T-score $\leq -2,5$ no colo do fêmur, utilizando-se como parâmetro de comparação banco de dados NHANES III, feminino, caucasoide, idade entre 20-29

anos. Osteoporose pode ser diagnosticada em mulheres pós-menopausa e em homens com mais de 50 anos se o T-score for $\leq -2,5$ dos sítios coluna lombar, fêmur total ou colo femoral(21).

Para mulheres antes do período menopausal e para homens com idade inferior a 50 anos, assim como para adolescentes e crianças deve-se utilizar Z-score. Um Z-score $\leq -2,0$ é definido como “abaixo da faixa de variação esperada para a idade” e um Z-score $> -2,0$ é definido como “dentro da faixa de variação esperada para a idade”(21).

O termo BMO para a idade deve ser preferido, pois indivíduos jovens com baixa DMO não apresentam, necessariamente, elevado risco de fratura. Já a terminologia osteoporose não deve ser utilizada para homens com menos de 50 anos ou mulheres antes do período menopausal (21).

Em crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos os resultados de avaliação de DMO devem ser expressos em Z-score, sendo que a terminologia adotada quando Z-score $\leq -2,0$ também é “abaixo da faixa de variação esperada para a idade” ou BMO para a idade. Igualmente, o diagnóstico de osteoporose não deve ser feito baseando-se exclusivamente na DMO, para tanto deve haver além de DMO baixa para a idade, presença de fratura de um osso longo de membro inferior, compressão vertebral ou duas ou mais fraturas de extremidades superiores(21).

Na faixa etária inferior a 20 anos, os sítios preferenciais para avaliação de DMO são corpo total, excluindo cabeça, e coluna lombar (L1-L4). Avaliação femoral não é considerado sítio confiável em pacientes em crescimento, portanto, não deve ser utilizada para fins diagnósticos(21).

Com relação à identificação de fraturas vertebrais, a metodologia utilizada deve ser similar a abordagem radiológica padrão. O diagnóstico de fratura vertebral deve ser baseado na análise visual de grau e gravidade, através da técnica semiquantitativa de

Genant(174). Indicações de utilização de outros métodos de imagem variam conforme o quadro clínico do paciente(21).

O método de Genant consiste na determinação visual da extensão da redução da altura da vértebra, sem medidas diretas, sendo classificada de grau 0 a grau 3. No grau 0 é considerada normal. Grau 1 corresponde a deformidade leve com 20%-25% de redução na altura anterior, média ou posterior e 10%-20% de redução da área vertebral projetada. Grau 2 corresponde a deformidade moderada com 25%-40% de redução na altura anterior, média ou posterior e 20%-40% de redução da área vertebral projetada. Por fim, grau 3 corresponde a deformidade grave com 40% ou mais de redução na altura anterior, média ou posterior e na área vertebral projetada(174).

Avaliação de DMO em crianças e adolescentes normalmente é realizada na presença de doença óssea primária ou nos casos de presença de doenças crônicas com potencial de comprometimento esquelético(21). Adicionalmente, em crianças com atraso estatural os parâmetros de comparabilidade devem ser ajustados, para a altura, a fim de obter resultados confiáveis. Além disso, medições de massa magra e massa gorda podem ser úteis na avaliação de pacientes com doenças crônicas associadas à desnutrição(21).

Conforme visto no tópico anterior, pacientes com FC reúnem inúmeros fatores de risco para desenvolvimento de doença óssea. DXA é igualmente utilizado para avaliação e ou acompanhamento da DMO em pacientes com FC(5, 17, 121, 122).

O rastreamento para crianças, adolescentes e adultos com FC, segundo consenso da *CFE* de 2005, é indicado nos seguintes casos(17):

- Acima de 8 anos de idade, quando peso corporal é inferior a 90% do ideal;
- Quando VEF1<50%;

- Uso de glicocorticoides $\geq 5\text{mg}/\text{dia}$ por tempo superior a 90 dias/ano;
- Atraso puberal;
- Histórico de fraturas.

Os sítios preferenciais para avaliação da DMO são os mesmos recomendados pela *ISCD* em 2007(21), corpo total com exclusão da cabeça e coluna lombar (L1-L4), para pacientes com idade inferior a 20 anos e coluna lombar (L1-L4) e fêmur total quando idade superior a 20 anos(164).

Para fins de interpretação de resultado em pacientes com FC tanto Z-score quanto T-score podem vir a ser observados, conforme o caso. Em consenso realizado em 2007 pela *UK Cystic Fibrosis* preconiza-se que deva ser levado em consideração, preferencialmente, o valor de Z-score. T-score será utilizado essencialmente quando o paciente for do sexo feminino em idade pós-menopausa ou do sexo masculino com idade superior a 50 anos(164).

Adicionalmente, consenso publicado em 2011 pelo *EuroCareCF* também recomenda que seja utilizado Z-score nas mesmas condições acima descritas, porém valores de T-score são passíveis de serem utilizados em pacientes acima de 20 anos(121).

Já o consenso da *CFF* de 2005 prevê a utilização de Z-score para crianças menores de 18 anos. Além disso, consideram que nas idades entre 18-30 anos os valores de T-score ou Z-scores são equivalentes e a utilização específica de T-score deve ser realizada a partir 30 anos ou mais(17).

Com relação à terminologia utilizada também há controvérsias conforme o consenso utilizado. Segundo *UK Cystic Fibrosis* o termo osteoporose deve ser evitado para pacientes com FC a menos que haja histórico de fratura ou se tratar de paciente em

idade pós-menopausa. Deste modo, a terminologia preferencialmente adotada quando $Z\text{-score} \leq -2,0$ é BMO para a idade ou baixa DMO para a idade(164).

O consenso da *CFE* também desaconselha a utilização do termo osteoporose em pacientes com FC. A justificativa é de que a patogênese de baixa DMO ainda permanece em estudo e, portanto, é incerta(17).

Em contra partida, *EuroCareCF* recomenda que para pacientes crianças e adultos com $Z\text{-score} < -2,0$ a terminologia baixa DMO deve ser utilizada. No entanto, para pacientes maiores de 20 anos, osteoporose é definida quando $Z\text{-score} < -2,0$ e há histórico de fratura significativa (fratura de ossos longos, compressão vertebral, fratura em dois ou mais membros superiores). Para mulheres em idade pós-menopausa e homens acima de 50 anos seguem-se os critérios da OMS(121).

Tratamento diferenciado deve ser dado aos pacientes com idade inferior a 20 anos, pois nos casos em que apresentarem atraso ponderal o valor de $Z\text{-score}$ deve ser ajustado para a idade estatural. Caso contrário, o resultado de DMO seria subestimado(121).

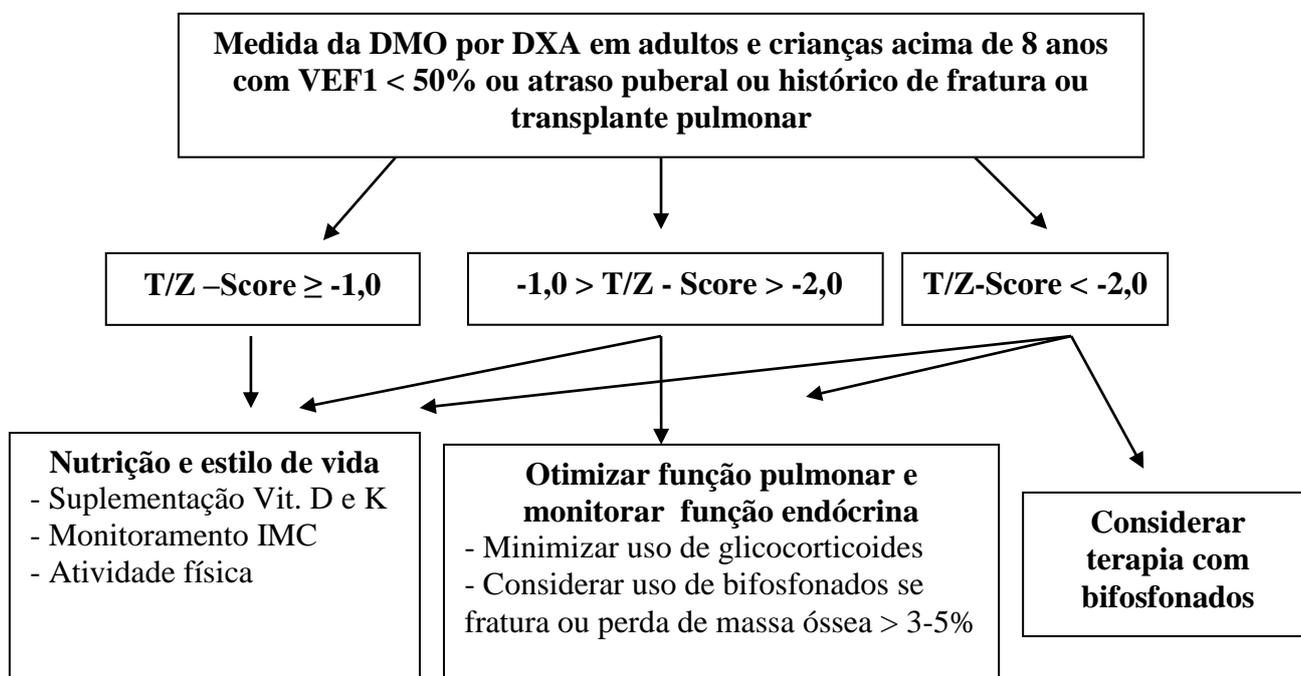
Para fins de acompanhamento a periodicidade de realização de DMO deve ser sistematizada conforme o resultado obtido na densitometria óssea de rastreamento (Figura 3). Em crianças e adultos com idade inferior a 50 anos a DMO deve ser avaliada a cada 5 anos se $Z\text{-score} > -1,0$, a cada 2 anos se $Z\text{-score}$ entre $-1,0$ e $-2,0$ e anualmente se $Z\text{-score} < -2,0$ (121).

Nos casos em que $Z\text{-score}$ estiver entre $-1,0$ e $-2,0$, investigação clínica para avaliar contribuidores endócrinos para a doença óssea deve ser realizada. Entre os fatores a serem pesquisados estão diabetes mellitus, atraso puberal ou hipogonadismo. Além disso, conduta clínica para buscar otimizar a função pulmonar deve ser instituída e diminuição da dose de glicocorticoides deve ser considerada. Caso o paciente

apresente histórico de fratura, esteja aguardando transplante pulmonar ou tenha perda óssea superior a 3% ao ano, tratamento com bifosfonados deve ser considerado(17).

Em adultos com mais de 50 anos a DMO deve ser avaliada a cada 5 anos se T-score $> -1,0$, a cada 2 anos se T-score entre $-1,0$ e $-2,5$ e anualmente se T-score $< -2,5$. Nesse caso é recomendado instituir tratamento com bifosfonados e rever a reposição de vitamina D e cálcio através dos níveis séricos(17).

Figura 3: Manejo do paciente com Fibrose Cística com relação à doença óssea.



Fonte: Aris, 2005(17).

É importante ressaltar que idealmente, em todos os casos, para adequado acompanhamento da DMO, a execução do exame deve ser realizado preferencialmente no mesmo equipamento e software, de forma a possibilitar comparabilidade apropriada entre os resultados (17, 121).

Baseados nos achados clínicos de DXA a presença de fraturas deve ser verificada a partir de radiografia de tórax para evidência de fraturas vertebrais. Similarmente, o método de análise visual semiquantitativo de Genant é a técnica de escolha para diagnóstico de fratura vertebral (121, 174).

2.5 Prevalência de baixa massa óssea em pacientes com FC e fatores associados

Com a abordagem multidisciplinar e concomitante avanço terapêutico no tratamento de pacientes com FC, além do diagnóstico precoce ou de casos mais leves, a expectativa de vida desses pacientes aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Paralelamente, como consequência do aumento do tempo de sobrevida, novas complicações da doença têm emergido e entre elas está a prevalência aumentada de baixa massa óssea (BMO) e consequente aumento do risco de fratura, que por sua vez, além de outras consequências, representa uma contraindicação para transplante pulmonar(17).

Redução da DMO parece ser comum em adolescentes e adultos com FC. Estudos longitudinais sugerem que há baixa magnitude do pico de massa óssea na adolescência, seguido de perdas ósseas prematuras. Deste modo, adultos acabam tendo risco aumentado de fraturas quando comparados a população saudável, de mesma idade e sexo(121).

Nesse ínterim, os mecanismos etiológicos que levam à BMO são multifatoriais e incluem deficiência de vitamina D, má nutrição, uso crônico de glicocorticoides, redução de atividade física, balanço do cálcio negativo, atraso puberal, hipogonadismo, diabetes e infecções pulmonares(121). Adicionalmente, a correlação genótipo-fenótipo também pode afetar o *turnover* ósseo(105, 175).

Sobre o tema, a primeira descrição de doença mineral óssea em pacientes com FC ocorreu em 1979 por Mischler e cols(176). A partir de então, estudos que objetivam determinar a prevalência de BMO em diferentes faixas etárias e populações de pacientes com FC, bem como elucidar os possíveis fatores associados ao acometimento ósseo, vêm sendo publicados.

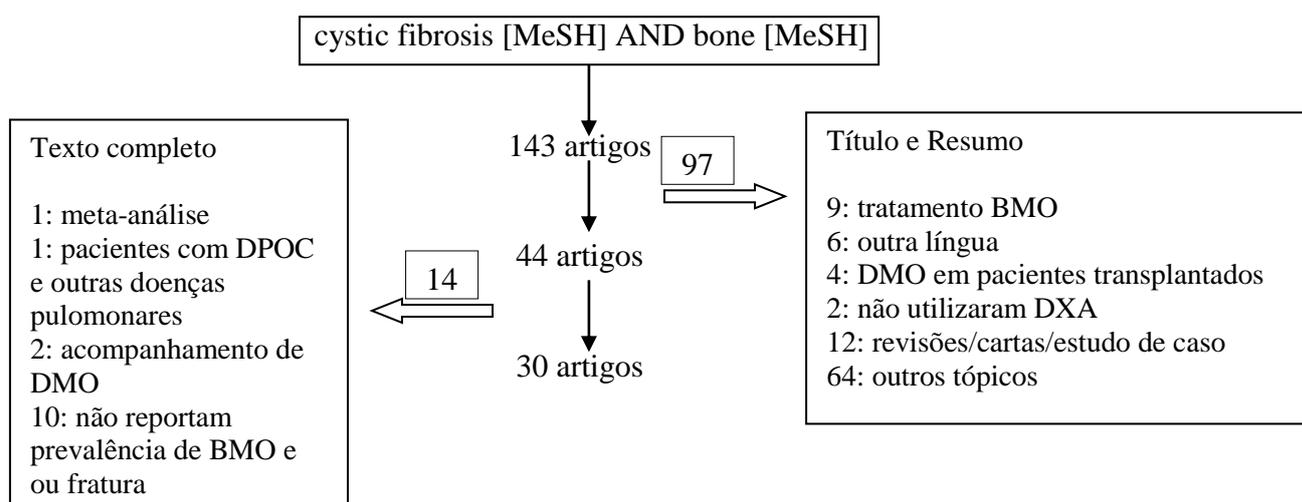
Absorciometria por emissão de raios X de dupla radiação (DXA) é considerada a melhor metodologia para aferir CMO e DMO. Portanto, somente foram avaliados os estudos, para fins de prevalência, que utilizaram essa forma de aferição.

No entanto, conforme veremos a seguir, os resultados obtidos são bastante heterogêneos e requerem análise crítica detalhada sobre a metodologia e aplicabilidade. Sendo assim, utilizaram-se como palavras chaves ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields] AND ("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields] OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields] AND "adult"[MeSH Terms]), nas bases eletrônicas Pubmed, Cochrane e Scielo, para a busca de estudos na população adolescente e adulta, em português, inglês e espanhol. Não houve restrição de datas. Um total de 143 títulos e resumos foram triados buscando-se estudos originais que descrevessem prevalência de DMO baixa e ou fratura em adultos ou adolescentes com FC não submetidos a transplante de pulmão.

Dos 143 estudos inicialmente avaliados 97 foram excluídos por serem trabalhos que avaliavam o tratamento da BMO (n= 9), por se tratarem de revisões, cartas ou relatos de caso (n=12), por terem sido escritos em outra língua que não português, inglês ou espanhol (n=6), por avaliarem a DMO somente em pacientes transplantados pulmonares (n=4), por não utilizar DXA para medida de DMO (n=2) ou por se tratarem

de outros tópicos musculoesqueléticos (n=64). Um total de 44 artigos foram lidos na íntegra e destes 30 foram incluídos na revisão (figura 4).

Figura 4: Fluxograma do processo de revisão dos artigos.



Contudo, nem todos os estudos utilizaram os mesmos pontos de corte para classificação de BMO. Deste modo, foram separados os que utilizam T-score daqueles que utilizam Z-score. Os dados de prevalência de BMO e fratura estão sumarizados na tabela 9.

Tabela 9: Estudos (n=30) avaliados que descrevem prevalência de baixa massa óssea e ou fratura, em pacientes com Fibrose Cística.

1º Autor ^{Ref.}	País, ano	Nº de pacientes	Idade (anos) média±DP (Intervalo)	-1,0> T-score > -2,5	T-score ≤ -2,5	Fratura
				% (n)	% (n)	
Legroux-Gérota ¹²⁷	França, 2012	55	31,9±12,2 (20-71,8)	58,2 (32)	20 (11)	36,4 (20)
Wolfenden ¹⁷⁷	EUA, 2008	84	29±9 -	52 (34)	10 (8)	27 (31)
Stephenson ¹¹	Itália, 2006	167	30±9 -	36 (60)	9 (15)	7,2 (12)
King ¹⁴	Austrália, 2005	88	29,9±7,7 (19-59)	42 (37)	15 (13)	40 (35)
Rossini ¹⁷⁸	Itália, 2004	191	- (18-50)	-	19,4 (37)	26,7 (51)
Breckmann ¹⁷⁹	Canadá, 2003	40	28,7± 8,4 (19-52)	40 (16)	20 (8)	7,5 (2)
Aris ¹²⁴	EUA, 2002	50	28,3 ±7,8 (18-51)	70 (35)	14 (7)	-
Flohr ¹⁸⁰	Alemanha, 2002	75	25,3±0,8 -	34 (25)	27 (20)	20 (11)
Conway ¹⁷⁵	Reino Unido, 2000	114	24,5±4,1 -	57 (65)	36 (41)	15 (17)
Donovan ¹²⁵	EUA, 1998	30	- (17-52)	53(16)	41 (12)	17 (5)
				Z-score < -1,0	Z-Score ≤ -2,0	
				% (n)	% (n)	
Robertson ¹⁸¹	Reino Unido, 2010	108	- (17-54)	-	28 (30)	5,5 (6)
O'Reilly ¹⁸²	Alemanha, 2009	76	13,6± - (10-19,2)	50 (38)	-	-
Lucidi ¹³	Itália, 2009	82	13±5,6 (5-30)	40,2 (33)	14,6 (12)	0 (0)
Cemlyn-Jones ¹⁸⁴	Portugal, 2008	22	26,3± - (14-45)	64 (9)	23 (5)	-
Dodd ¹⁹³	Alemanha, 2008	169	27,3±10,4 (16-52)	-	41 (70)	-
Bianchi ¹⁸⁶	Itália, 2006	136	14±5,2 (3-24)	32 (44)	34 (46)	-
Street ¹⁸⁸	Itália, 2006	17	26,4±1,2 (19-39)	12 (2)	6 (1)	0 (0)
Buntain ¹⁸⁷	Austrália, 2004	153	- (5,3-55,8)	-	39 (22)	8 (11)
Frangolias ¹⁹²	Canadá, 2003	68	30,8±1,7 (18-55)	-	25 (17)	19,2 (13)
Elkin ⁸⁸	Reino Unido, 2001	107	28±8 (18-60)	38 (41)	13 (14)	15 (16)
Haworth ¹⁰⁴	Reino Unido, 1999	143	25,3±7,1 (15-52)	-	34 (48)	34 (48)
Bhudhikanok ¹¹⁹	EUA, 1996	49	20,6±- (8,4-48,5)	-	53 (26)	4 (2)
Bachrac ¹⁹⁵	EUA, 1994	22	27±7 (18 - 42)	-	68 (15)	9 (2)
				Z-score < -1,0	Z-score ≤ -2,5	
				% (n)	% (n)	
Douros ¹⁸³	Grécia, 2008	81	12,98±4,17 (4-23)	33 (27)	11 (9)	-
Caldeira ¹⁸⁵	Brasil, 2008	37	- (10-18)	35,1 (13)	18,9 (7)	33 (12)
Gronowitz ¹⁸⁹	Suécia, 2004	54	- (6-33)	-	7 (4)	-
Ionescu ¹⁹⁴	Reino Unido, 2000	22	23,6± - (21-24,7)	32 (7)	59 (13)	-
Laursen ¹⁹¹	Dinamarca, 1999	134	- (6,1-45,4)	34 (46)	18,7 (25)	-
Papaioannou ¹⁹⁶	Canadá, 2008	49	25,2±9,4 (15-51)	-	-	16,3 (8)
Rovner ¹⁹⁷	EUA, 2005	186	12,4±4,1 (6-25)	-	-	24 (43)

Ref.: Número da Referência bibliográfica

DP: Desvio-padrão

- : Não relatado

Utilizando-se como base os pontos de corte para definição de osteoporose (T-score ≤ -2,5) e osteopenia (-1,0>T-score>-2,5), ou BMO, 10 dos 30 estudos avaliados expressaram os resultados de prevalência de baixa massa óssea nesses termos. A prevalência de osteopenia e osteoporose variou, respectivamente, de 34 a 70% e de 9 a 41%, sendo que na amostra não havia crianças, somente adolescentes e adultos. Com relação a prevalência de fratura, 9 dos 10 estudos descreveram fraturas com prevalência que variou de 7,2 a 40%.

No que diz respeito aos fatores possivelmente associados à baixa DMO, observou-se o tratamento estatístico dado aos resultados. A descrição dos principais achados de cada um dos estudos foi apontada, bem como as inferências consideradas relevantes por cada um dos autores.

Estudo conduzido por Legroux – Gérota e cols encontrou uma prevalência de osteoporose e osteopenia de respectivamente 20 e 58,2%, pacientes com média de idade de 31,9 anos, observou-se que valores de VEF1 < 50% e IMC <19 kg/m² correlacionaram-se com DMO, nos três sítios de medida (coluna, quadril total e colo do fêmur). Uso oral de glicocorticoides correlacionou-se com baixa DMO da coluna. Não foi evidenciada associação entre DMO e homozigose ou heterozigose para mutação deltaF508, concentração sérica de fosfato, cálcio ou vitamina D (128).

Resultados semelhantes de prevalência de baixa DMO e fratura foram encontrados por Wolfenden e cols, sendo a média de idade da população estudada de 29 anos. Neste estudo, o objetivo era avaliar a prevalência de hipovitaminose D e o impacto sobre a saúde óssea e respiratória em adultos com FC. Apesar de 25% da amostra ter níveis de 25(OH)vitamina D inferiores a 15ng/mL, não houve correlação significativa com baixa DMO ou fratura vertebral (177).

Contrariamente, estudo conduzido por King e cols, verificou que o maior preditor de baixa DMO da coluna lombar foi a presença de mutação deltaF508 em homozigose ou heterozigose, seguida de má nutrição, sexo masculino, baixa concentração sérica de fosfato e vitamina D e baixo percentual de massa gorda. Para DMO do colo do fêmur os melhores preditores foram sexo masculino, baixo percentual de massa magra, genótipo deltaF508 e VEF1(14).

Stephenson e cols analisaram retrospectivamente 167 pacientes adultos com FC sem tratamento prévio com bifosfonados, média de idade de 30 anos, atendidos em um

Hospital Universitário da Itália. Observou-se que a ocorrência de fratura, avaliada através de radiografia lateral, não se associou com baixa DMO. VEF1 e IMC foram preditores significativos, associando-se independentemente com a DMO da coluna, quando ajustados para sexo e idade. VEF1, IMC e idade associaram-se independentemente a DMO do colo do fêmur (11).

Similarmente, Rossini e cols em estudo transversal conduzido no maior Centro de Tratamento e Diagnóstico de FC de Verona, Itália, verificou presença de deformidades vertebrais em 26,7% dos pacientes, sendo que não houve associação com a baixa DMO em qualquer sítio. Os melhores preditores para DMO foram peso corporal, puberdade e VEF1. Adicionalmente, idade foi preditor significativo de DMO de quadril, independentemente da função pulmonar, peso corporal e puberdade (178).

Brenckmann e cols avaliou a DMO de 40 pacientes adultos com FC, média de idade de 28,7 anos e verificou uma prevalência de osteopenia e osteoporose de, respectivamente, 40% e 20% (179). Pacientes com média de idade semelhante em estudo realizado por Aris e cols, objetivando avaliar o *turnover* ósseo de 50 pacientes adultos com FC, verificou que Proteína C reativa, IMC e VEF1 demonstraram estar potencialmente associados à DMO (125).

Na Alemanha, Flohr e cols avaliaram 75 pacientes adultos com FC, média de idade de 25,3 anos, e verificaram a prevalência de 34% de osteopenia e 27% com osteoporose, sendo 20% dos pacientes com histórico de fraturas. VEF1 e uso oral de glicocorticoides foram as variáveis que se associaram independentemente com DMO da coluna. Com relação a DMO do colo do fêmur, IMC e uso de corticoides orais foram preditores independentes (180).

Resultados semelhantes foram encontrados por Conway e cols em estudo realizado em Londres com 107 pacientes com FC, mediana de idade de 18 anos. A

prevalência de osteopenia e osteoporose foi 57% e 36%, respectivamente. A prevalência de fraturas vertebrais foi 17%. O uso de glicocorticoides oral associou-se negativamente com a DMO ao passo que VEF1 e atividade física associaram-se positivamente. Relação significativa foi evidenciada entre todos os sítios de medida de DMO, coluna, fêmur e corpo total, e indicadores de gravidade da doença, escore SK, IMC, VEF1, FVC, FEF25-75%(175).

Donovan e cols avaliaram a prevalência de BMO em 30 pacientes com FC em estágio avançado de doença pulmonar, aguardando transplante, média de idade de 30 anos, demonstraram prevalência de osteoporose em 41% da amostra estudada. Nesse estudo, peso corporal e níveis séricos de vitamina D foram preditores independentes de DMO da coluna(126).

Considerando os estudos que definem DMO normal quando Z-score foi $> -1,0$, redução moderada de DMO quando Z-score entre $-1,0$ e $-2,0$ e redução severa de DMO quando Z-score $\leq -2,0$, um total de 13 estudos foram revisados. Prevalência de DMO com Z-score $\leq -2,0$ variou de 6 a 68%. Cinco estudos relataram prevalência de BMO quando Z-score $\leq -2,5$, sendo os resultados compreendidos entre 7 e 59%. Prevalência de fratura foi relatada em 12 dos 20 estudos e variou entre 0 e 34%. A maior parte dos estudos continham crianças, adolescentes e adultos na população estudada.

Com relação aos resultados de prevalência e fatores potencialmente associados, Robertson e cols, avaliando somente pacientes adultos com FC, encontraram 28% dos pacientes com Z-score $\leq -2,0$, sendo que 5,5% preenchiam critério para serem classificados como tendo osteoporose no contexto da FC, uma vez que além de BMO tinham fratura. Os fatores de risco mais comuns entre os indivíduos com BMO foram baixos níveis de vitamina D, IMC < 20 kg/m², homozigose para deltaF508 e transplante pulmonar prévio(181).

O'Reilly e cols encontraram uma prevalência de 50% de Z-score $< -1,0$ em estudo transversal que avaliou 76 crianças, adolescentes e jovens adultos com FC atendidos em Hospital de Dublin. Uso de glicocorticoide oral foi identificado como fator de risco independente para redução de DMO(182).

Lucidi e cols, avaliando 82 crianças e jovens adultos com FC atendidos em um Hospital de Roma, mediana de idade de 13 anos, constataram que a prevalência de redução moderada e severa de DMO foi de 40,2 e 14,6%, respectivamente. Não se evidenciou fratura vertebral em nenhum paciente. DMO da coluna associou-se positivamente com VEF1, IMC e escore SK (13).

Estudo conduzido por Douros e cols, em 81 pacientes com FC, verificou alta prevalência de redução de massa óssea, sendo que 33% tinham Z-score entre -1,0 e -2,5 e 11% abaixo de -2,5. Foi observada correlação positiva entre Z-score da coluna e níveis séricos de vitamina D, IMC, VEF1 e escore SK. Correlação negativa foi evidenciada entre Z-score e presença de infecção por *P. aeruginosa*, uso de glicocorticoide oral e insuficiência pancreática exócrina. Níveis de vitamina D e sexo masculino associaram-se independentemente com Z-score(183).

Estudo realizado em Portugal, por Cemlyn-Jones e cols, em 22 pacientes com FC, média de idade de 26,3 anos, detectou que 23% dos indivíduos estudados tinham BMO (Z-Score $\leq -2,0$). Os fatores que se associaram à DMO foram VEF1 e níveis de vitamina D (184).

No Brasil, estudo realizado em 2008 no RJ por Caldeira e cols, em 37 crianças e adolescentes, com mediana de idade de 13 anos, observou que a prevalência de massa óssea com Z-Score $\leq -2,5$ é de 18,9%. Presença de colonização bacteriana, VEF1 $<40\%$, IMC, insuficiência pancreática e suplementação com vitaminas D e K associaram-se com DMO(185).

Adicionalmente, uma prevalência de BMO maior que a descrita anteriormente foi encontrada na Itália em estudo conduzido por Bianchi e cols, com 136 pacientes, sendo 55 crianças, 58 adolescentes e 23 jovens adultos. Redução severa de DMO foi detectada em 34% da amostra estudada. Os fatores que se associaram independentemente com DMO foram VEF1, puberdade e dose cumulativa de corticoides(186).

De forma semelhante, Buntain e cols, avaliaram 153 pacientes com FC, 40 crianças, 55 adolescentes e 58 adultos. Prevalência de Z-score < -2,0 de coluna ou corpo total foi de 27% em adolescentes e 12% em adultos, sendo 14,5% dos adultos com osteoporose, segundo critérios da OMS. IMC e VEF1 associaram-se independentemente a DMO em crianças e adolescentes. Em adultos, número de dias de hospitalização foi um dos fatores preditivos de DMO(187).

Apesar de apresentar uma menor prevalência de redução severa de DMO, 6%, quando comparado a outros estudos, Street e cols, avaliando 17 pacientes com FC, encontraram resultados semelhantes ao descrito anteriormente com relação ao fator associado a DMO. Z-score da coluna associou-se positivamente com VEF1(188).

Prevalência semelhante, de 7%, também foi encontrada por Gronowitz e cols. Um dos achados deste estudo foi a correlação, em pacientes adultos, entre DMO do colo do fêmur e homozigose para deltaF508; VEF1 também correlacionou-se com Z-score da coluna e do colo do fêmur(189).

Haworth CS e cols avaliando a DMO de jovens adultos do Reino Unido, média de idade de 25,3 anos, encontraram uma prevalência de 34% de BMO ($Z\text{-Score} \leq -2,0$). Os fatores associados positivamente à DMO foram IMC, VEF1 e atividade física. Por outro lado, associação negativa foi verificada entre DMO e PCR, osteocalcina, PTH e fosfatase alcalina óssea(105). Prevalência semelhante de BMO foi encontrada por

Laursen e cols, 38% de BMO, em pacientes acima de 19 anos. VEF1 e IMC foram fatores associados a DMO(190). Do mesmo modo, a prevalência de BMO em 49 crianças e adultos com FC em Hospital da Califórnia, idade entre 8,4 e 48,5 anos; nesse estudo, o IMC foi altamente preditivo de massa óssea, assim como terapia com glicocorticoide(191).

Achados semelhantes, com relação aos fatores associados a DMO, foram encontrados por Elkin e cols. VEF1 e exercício físico foram positivamente relacionados a DMO e uso de glicocorticoides orais se correlacionou negativamente ao Z-score do colo de fêmur(89).

Frangolias e cols em estudo que objetivou elucidar especificamente a relação entre exercício, composição corporal e ingestão alimentar com DMO em 68 pacientes adultos com FC, encontrou uma prevalência de BMO de 25%. Capacidade de exercício e estado nutricional foram preditores de DMO(192).

Dodd e cols avaliaram a associação entre DMO e capacidade de exercício, através de medida cardiopulmonar, em 169 pacientes com FC. Correlação forte foi observada entre DMO e VEF1, seguida de IMC e percentual predito de absorção de oxigênio (O_2). Volume de O_2 , IMC e pressão de dióxido de carbono presente no ar exalado ($petCO_2$) no final da expiração foram preditores independentes de DMO(193).

Na vigência de exacerbação de infecção pulmonar a prevalência de BMO foi de 59% ($Z\text{-score} \leq -2,5$) em estudo realizado por Ionescu e cols. Houve correlação positiva entre VEF1 e DMO e negativa com níveis de IL-6 e TNF-alfa(194). Resultado de prevalência similarmente elevado foi encontrado por Bachrac e cols, 68% da amostra estudada com $Z\text{-score} \leq -2,0$. Não houve correlação entre severidade da doença e DMO. Idade e IMC associaram-se à DMO(195).

Em relação aos trabalhos que avaliaram exclusivamente presença de fratura, Papaioannou e cols em estudo realizado no Canadá com 49 pacientes com FC não transplantados pulmonar, média de idade de 25,2 anos e prevalência de fratura de 16,3%, observaram que o grupo de pacientes com fratura vertebral tinha média de idade significativamente maior que no grupo sem fratura, 32,7 e 23,8 anos, respectivamente(196). Já Rovner e cols, estudaram 186 pacientes com FC, sendo que foram excluídos do estudo indivíduos com VEF1<40%, diabetes mellitus, colonização por *B.cepacia*, ou outra doença que afetasse o metabolismo ósseo. Não houve diferença significativa entre a taxa e sítio de fratura quando comparado a pacientes com FC e indivíduos saudáveis(197).

Os trabalhos mencionados, desenvolvidos em 12 países diferentes, demonstraram que a presença da doença óssea em pacientes com FC, independentemente da idade, é frequente. Entretanto, é importante notar que há uma expressiva heterogeneidade nos resultados de prevalência, bem como nos fatores potencialmente associados (Tabela 10).

Tabela 10: Fatores potencialmente associados à BMO em pacientes com Fibrose Cística, relatados nos 30 estudos avaliados.

Fatores associados à BMO	Referências
IMC	(11, 105, 120, 125, 128, 180, 181, 183-185, 187, 190, 193, 195)
VEF1	(11, 14, 89, 105, 125, 128, 175, 178, 180, 183-190, 193, 194)
Glicocorticoide oral	(89, 128, 175, 180, 182, 183, 191)
Leptina sérica	(128)
Homozigose e ou heterozigose para deltaF508	(14, 181, 189)
Nível sérico de vitamina D	[14, 125, 181, 183, 184]
Idade	[11, 182, 195]
Sexo masculino	[157, 166]
Escore SK	[157]
Insuficiência pancreática exócrina	[157, 185]
Colonização por <i>P.aeruginosa</i>	[157]
Suplementação vitamina D e K	[185]
Capacidade de exercício	[193]
Atividade física	[88, 104, 175, 192]
Ingestão de cálcio	[188]
Puberdade	[178]
PCR	[104, 124]

IMC: índice de massa corporal; VEF1: volume expiratório forçado do primeiro segundo
SK: Shwachman-Kulczycki; PCR: proteína C-reativa.

Entre os fatores mais frequentemente relacionados à BMO, conforme explicitados na tabela 10, estão IMC, VEF1 e uso de glicocorticoide oral. Os resultados disponíveis até o momento, demonstram que é controversa a associação entre BMO e genótipo deltaF508 ou níveis séricos de vitamina D.

Adicionalmente, a variabilidade do grau de severidade da doença é composto por manifestações fenotípicas que podem incluir perda da função pulmonar, insuficiência pancreática exócrina, colonização por *P.aeruginosa*, exacerbações e consequente aumento de marcadores inflamatórios. O conjunto das manifestações clínicas peculiares a cada paciente tem impacto no risco de BMO, fato que foi demonstrado em parte dos estudos revisados.

Por outro lado, como consequência do acometimento pulmonar progressivo, ocorre também a perda da capacidade de exercício, promovendo a não adesão ou impossibilitando, muitas vezes, a prática de atividade física regular, o que segundo alguns trabalhos também pode contribuir para a BMO. Individualmente, variáveis antropométricas, estágio puberal e diferença de gênero, também associaram-se com BMO.

Estudos que busquem elucidar o peso que cada fator potencialmente associado a BMO é de especial importância de forma a compreender o impacto dos diferentes padrões fenotípicos da FC sobre o mecanismo patofisiológico da doença óssea.

3. Marco Teórico

a) O que não se sabe:

- Qual a prevalência de baixa densidade mineral óssea nos pacientes adolescentes e adultos com FC em nosso meio?
- Quais são os fatores potencialmente associados à baixa densidade mineral óssea na população estudada em nosso meio?

b) O que foi estudado e estratégia para alcançar a resposta à questão de pesquisa:

Realizado um estudo transversal incluindo pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, acompanhados no ambulatório de fibrose cística do serviço de pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS. Todos os pacientes com confirmação diagnóstica de FC e não submetidos a transplante pulmonar/hepático ou em momento de exacerbação pulmonar, foram convidados a participar do estudo.

Após leitura e assinatura do termo de consentimento informado foi realizada densitometria óssea e colheita de sangue para posterior realização das análises bioquímicas. Variáveis antropométricas foram obtidas no momento da consulta. Já as variáveis clínicas foram obtidas através dos prontuários dos pacientes e de entrevistas realizadas com os mesmos pelos médicos, farmacêuticos, biomédicos e nutricionistas vinculados ao estudo. Os cálculos dos escores SK e de Brasfield foram realizados pelo médico responsável pelo ambulatório.

4. Justificativa

Uma vez que avanços no diagnóstico e tratamento da FC vêm possibilitando aumento da sobrevida, uma das comorbidades que necessitam receber atenção no diagnóstico e tratamento é a doença óssea. Deste modo, estudos que busquem dados de prevalência e incidência de BMO e fratura são necessários.

Considerando a heterogeneidade alélica do gene CFTR com conseqüente padrão fenotípico variável da doença e que em nosso meio não há estudos sobre a prevalência de BMO em pacientes com FC, justifica-se a realização desse estudo. Além disso, como a doença óssea é multifatorial, é importante que sejam conhecidos os fatores associados a ela na nossa população de pacientes para que se instituem medidas que reduzam os riscos modificáveis da doença óssea e otimizem seu tratamento.

5. Objetivos

4.1 Objetivo principal

Determinar a prevalência de BMO em pacientes com FC atendidos no ambulatório adulto de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS.

4.2 Objetivo secundário

Estudar os fatores associados à DMO em pacientes com FC atendidos no ambulatório adulto de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS.

6. Referências bibliográficas da revisão da literatura:

1. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008 Jan;7(1):15-22.
2. Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> (Acessado em fevereiro de 2012).
3. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336(7):487-91.
4. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589-95.
5. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
6. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4-S14.
7. Guggino WB, Stanton BA. New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Jun;7(6):426-36.
8. Bentley DP, Williams P. Functional iron deficiency in adults with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine* 1987:409-13.
9. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1996 Oct;40(4):578-86.

10. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010 Jan;86(1):1-7.
11. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest.* 2006 Aug;130(2):539-44.
12. Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, de Terlizzi F, Gatti D, Adami S. Quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis: correlation with bone mineral density and risk of vertebral fractures. *Calcif Tissue Int.* 2007 Jan;80(1):44-9.
13. Lucidi V, Bizzarri C, Alghisi F, Bella S, Russo B, Ubertini G, et al. Bone and body composition analyzed by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in clinical and nutritional evaluation of young patients with Cystic Fibrosis: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2009;9:61.
14. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005 Jan;25(1):54-61.
15. Konstantinos Douros IL, Polyxeni Nicolaidou, Anastasia Tzonou and Stavros Doudounakis. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2008;44:681-985.
16. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1014-20.
17. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1888-96.

18. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. *J Pediatr*. 2008 Oct;153(4):554-9.
19. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series. World Health Organization; 1994.
20. WHO. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Brussels, Belgium; 2004 5-7 May
21. ISCD. The ISCD's official positions (updated 2007). Washington: International Society for Clinical Densitometry.; 2007.
22. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
23. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891-904.
24. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *Jama*. 2007 Oct 17;298(15):1787-93.
25. Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):631-6.
26. Dodge JA, Morison S, Lewis PA, Coles EC, Geddes D, Russell G, et al. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Arch Dis Child*. 1997 Dec;77(6):493-6.
27. Dodge JA, Lewis PA. Cystic fibrosis is no longer an important cause of childhood death in the UK. *Arch Dis Child*. 2005 May;90(5):547.
28. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3):522-6.

29. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jul;8(4):229-37.
30. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1215-24.
31. Widerman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest*. 2000 Aug;118(2):427-33.
32. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol*. 1997 May 1;145(9):794-803.
33. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol*. 1996 May 15;143(10):1007-17.
34. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345-52.
35. Mehta G, Macek M, Jr., Mehta A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010 Dec;9 Suppl 2:S5-S21.
36. Coakley RD, Sun H, Clunes LA, Rasmussen JE, Stackhouse JR, Okada SF, et al. 17beta-Estradiol inhibits Ca²⁺-dependent homeostasis of airway surface liquid volume in human cystic fibrosis airway epithelia. *J Clin Invest*. 2008 Dec;118(12):4025-35.
37. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1331-7.

38. Rubin BK. Exposure of children with cystic fibrosis to environmental tobacco smoke. *N Engl J Med*. 1990 Sep 20;323(12):782-8.
39. Kovesi T, Corey M, Levison H. Passive smoking and lung function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1266-71.
40. Schechter MS. Nongenetic influences on cystic fibrosis outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Nov;17(6):448-54.
41. Reis FJ, Camargos PA, Rocha Sde F. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatr*. 1998 Dec;44(6):329-31.
42. Oliveira MC, Reis FJ, Oliveira EA, Colosimo EA, Monteiro AP, Penna FJ. Prognostic factors in cystic fibrosis in a single center in Brazil: A survival analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jul;34(1):3-10.
43. Reis FJ, Oliveira MC, Penna FJ, das GROM, Oliveira EA, Monteiro AP. [Clinical and nutritional aspects in patients with cystic fibrosis: 20 years of follow-up in the Clinical Hospital-Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG)]. *Rev Assoc Med Bras*. 2000 Oct-Dec;46(4):325-30.
44. Dalcin PT, Ziegler B, V.P V, Agostini GL, Pinhatti MM, Belloli LFS, et al. Cystic Fibrosis: Ten-Year Analysis of a Cohort of an Adult Program. *Rev HCPA* 2011;31(2):151:9.
45. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.
46. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.

47. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet.* 2003 Sep;67(Pt 5):471-85.
48. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002 Jun;19(6):575-606.
49. Perez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros.* 2007 May;6(3):194-208.
50. Fauz FR, Souza DA, Olandoski M, Raskin S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *J Hum Genet.* 2010 Feb;55(2):71-6.
51. Callegari-Jacques SM, Salzano FM. Brazilian Indian/non-Indian: interactions and their effects. *Ciênc e Cult* 1999;51:166-74.
52. Fauz FR, Gimenez J, Ramos MD, Pereira-Ferrari L, Estivill X, Raskin S, et al. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. *Clin Genet.* 2007 Sep;72(3):218-23.
53. Vidigal PV, Reis FJ, Boson WL, De Marco LA, Brasileiro-Filho G. p.F508del in a heterogeneous cystic fibrosis population from Minas Gerais, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2008 Aug;41(8):643-7.
54. Perone C, Medeiros GS, del Castillo DM, de Aguiar MJ, Januario JN. Frequency of 8 CFTR gene mutations in cystic fibrosis patients in Minas Gerais, Brazil, diagnosed by neonatal screening. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Feb;43(2):134-8.
55. Raskin S, Pereira L, Reis F, Rosario NA, Ludwig N, Valentim L, et al. High allelic heterogeneity between Afro-Brazilians and Euro-Brazilians impacts cystic fibrosis genetic testing. *Genet Test.* 2003 Fall;7(3):213-8.

56. Macek M, Jr., Mackova A, Hamosh A, Hilman BC, Selden RF, Lucotte G, et al. Identification of common cystic fibrosis mutations in African-Americans with cystic fibrosis increases the detection rate to 75%. *Am J Hum Genet.* 1997 May;60(5):1122-7.
57. Okay TS, Oliveira WP, Raiz-Junior R, Rodrigues JC, Del Negro GM. Frequency of the deltaF508 mutation in 108 cystic fibrosis patients in Sao Paulo: comparison with reported Brazilian data. *Clinics (Sao Paulo).* 2005 Apr;60(2):131-4.
58. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Santa Rosa A, Llerena J, Jr., et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Hum Biol.* 1999 Apr;71(2):189-96.
59. Araujo FG, Novaes FC, Santos NP, Martins VC, Souza SM, Santos SE, et al. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Jan;38(1):11-5.
60. Dalcin Pde T, Abreu ESFA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2008 Feb;34(2):107-17.
61. Lyon E, Miller C. Current challenges in cystic fibrosis screening. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Sep;127(9):1133-9.
62. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Nov;9(6):498-503.
63. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007 Jul;151(1):85-9.
64. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006 Jul;61(7):627-35.

65. Dreyfus DH, Bethel R, Gelfand EW. Cystic fibrosis 3849+10kb C > T mutation associated with severe pulmonary disease and male fertility. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):858-60.
66. Lebecque P, Leal T, De Boeck C, Jaspers M, Cuppens H, Cassiman JJ. Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):757-61.
67. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr.* 2008 Dec;153(6):758-63.
68. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Sands D, Stremmler N, Vavrova V, Deneuille E, et al. Clinical phenotype and genotype of children with borderline sweat test and abnormal nasal epithelial chloride transport. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 1;182(7):929-36.
69. Fajac I, Hubert D, Guillemot D, Honore I, Bienvenu T, Volter F, et al. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult patients. *Thorax.* 2004 Nov;59(11):971-6.
70. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Roussel D, Deneuille E, Bui S, Huet F, et al. Measurement of nasal potential difference in young children with an equivocal sweat test following newborn screening for cystic fibrosis. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):539-44.
71. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB. Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta.* 1981 Jun 18;113(2):111-21.
72. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr.* 2003 Dec;143(6):707-12.

73. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, NA R. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná:avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:240-4.
74. Rodrigues R, Magalhaes PK, Fernandes MI, Gabetta CS, Ribeiro AF, Pedro KP, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Sao Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Oct;42(10):973-8.
75. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1992-2001.
76. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918-51.
77. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Oct;156(4 Pt 1):1197-204.
78. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):194-222.
79. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, MacKenzie T, Wagener JS, Accurso FJ. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Apr;35(4):257-62.
80. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Bethesda; Cystic Fibrosis Foundation Annual Data Report to the Center Directors; 2002.
81. Wyckoff TJ, Thomas B, Hassett DJ, Wozniak DJ. Static growth of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* selects for non-mucoid variants that have acquired flagellum-dependent motility. *Microbiology*. 2002 Nov;148(Pt 11):3423-30.

82. Whiteley M, Bangera MG, Bumgarner RE, Parsek MR, Teitzel GM, Lory S, et al. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature*. 2001 Oct 25;413(6858):860-4.
83. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003 Sep;41(9):4009-15.
84. Perez LR, Barth AL. Biofilm production using distinct media and antimicrobial susceptibility profile of *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz J Infect Dis*. Jul-Aug;15(4):301-4.
85. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 1;166(3):356-61.
86. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Aug;30(8):973-80.
87. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 15;167(6):828-34.
88. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med*. 1994 Jul 7;331(1):25-30.
89. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):366-72.
90. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30;326(18):1187-91.

91. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68.
92. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000 Sep;137(3):374-80.
93. Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfalt R, Lindblad A, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jun;33(6):483-91.
94. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6-15.
95. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics*. 1979 Jan;63(1):24-9.
96. Freire ID, Abreu e Silva FA, Araujo MA. Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008 May;34(5):280-7.
97. Assis I, Camargos PA, Reis FJ, Sulmonett N, Carneiro AP. Assessing correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Oct;36(4):305-9.
98. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):979-83.

99. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, Gulmans V, van der Laag J, van der Ent C. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Jun;35(6):441-5.
100. Gutierrez V, Olivera MJ, Giron RM, Rodriguez-Salvanes F, Caballero P. [Cystic fibrosis in adults: inter- and intraobserver agreement for the Brasfield and Chrispin-Norman chest radiography scoring systems and correlation with clinical data and spirometry]. *Arch Bronconeumol*. 2005 Oct;41(10):553-9.
101. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Sep;35(3):246-59.
102. Chen JM, Ferec C. Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009;10:63-87.
103. Cohn JA. Reduced CFTR function and the pathobiology of idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Apr;39(4 Suppl 2):S70-7.
104. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S24-8.
105. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Mc LNR, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1999 Nov;54(11):961-7.
106. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Feb;27(2):80-4.
107. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, Mawer EB, Adams JE, Webb AK. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2002 Aug;57(8):719-23.

108. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004 Jul;59(7):613-7.
109. Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, et al. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med*. 1987 May;82(5):871-9.
110. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002 Jul;57(7):596-601.
111. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008 May;108(5):832-9.
112. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res*. 1999 Oct;14(10):1672-9.
113. Slesinski MJ, Gloninger MF, Costantino JP, Orenstein DM. Lipid levels in adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1994 Apr;94(4):402-8.
114. FitzSimmons SC, Burkhardt GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997 May 1;336(18):1283-9.
115. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Nov;14(6):574-81.

116. Roulet M, Frascarolo P, Rappaz I, Pilet M. Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr.* 1997 Dec;156(12):952-6.
117. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):115-37.
118. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Jun;21(6):369-74.
119. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab.* 2001 Jan-Feb;12(1):22-8.
120. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr.* 1998 Jul;133(1):18-27.
121. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S16-23.
122. Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Joint Bone Spine.* 2011 Oct;78(5):445-50.
123. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2000 Aug;118(2):434-9.
124. Elkin SL, Vedi S, Bord S, Garrahan NJ, Hodson ME, Compston JE. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Dec 1;166(11):1470-4.
125. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):151-7.

126. Donovan DS, Jr., Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Schulman L, McGregor C, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1892-9.
127. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax.* 2007 Jul;62(7):650-1.
128. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine.* 2012 Jan;79(1):73-7.
129. Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Denene Blackwood A, Lark RK, Hensler MB, et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1674-8.
130. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998 Jul 15;102(2):274-82.
131. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3224-9.
132. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest.* 2000 Feb;117(2):476-81.
133. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
134. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.

135. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
136. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V28-33.
137. Premaor MO, Furlanetto TW. [Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):25-37.
138. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):677-81.
139. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Jan 21.
140. Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta.* 2010 Dec 14;411(23-24):1976-82.
141. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-Art Vitamin D Assays: A Comparison of Automated Immunoassays with Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Methods. *Clin Chem.* 2012 Mar;58(3):531-42.
142. Ross AC, Institute of Medicine (U. S.). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. DRI, dietary reference intakes : calcium, vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.

143. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28.
144. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):142-6.
145. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3215-24.
146. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr.* 2006 Sep;84(3):602-9.
147. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E436-46.
148. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1121-32.
149. Dietary Guidelines for Americans, 2010. Disponível em: <http://www.cnpp.usda.gov/dietaryguidelines.htm> (Acessado em 12 de fevereiro de 2012).
150. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements, 2006. Otten J, Hellwig JP, Meyers L, editors.: Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/11537.html> (Acessado em 13 de fevereiro de 2012).

151. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr.* 2001 Jun;20(3):239-46.
152. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract.* 2007 Jun;22(3):286-96.
153. Vatanparast H, Bailey DA, Baxter-Jones AD, Whiting SJ. Calcium requirements for bone growth in Canadian boys and girls during adolescence. *Br J Nutr.* 2010 Feb;103(4):575-80.
154. Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1054-63.
155. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology.* 2009 Apr;136(4):1317-27, e1-2.
156. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr.* 1999 Jan;129(1):9-12.
157. Abrams SA, Stuff JE. Calcium metabolism in girls: current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. *Am J Clin Nutr.* 1994 Nov;60(5):739-43.
158. Nordin BE, JM WI, Clifton PM, McArthur R, Scopacasa F, Need AG, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jul;61(1):123-30.
159. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003 May;24(2):47-66.
160. Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, Bejnerowicz G, Tartamella L, Dziura J, et al. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide

supplementation on bone mineral content in healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4866-72.

161. Aydin H, Deyneli O, Yavuz D, Gozu H, Mutlu N, Kaygusuz I, et al. Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women. *Biol Trace Elem Res.* 2009 Feb;133(2):136-43.

162. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, Kosorok MR, Rosenstein BJ, Campbell PW, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23;342(12):851-9.

163. Wolfenden LL, Schechter MS. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009 Mar;10(1):32-6.

164. UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group, 2007. Disponível em: <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Bone-Mineral-Booklet.pdf> (Acessado em 10 de março de 2012).

165. Greer RM, Buntain HM, Potter JM, Wainwright CE, Wong JC, O'Rourke PK, et al. Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. *Osteoporos Int.* 2003 Jun;14(5):404-11.

166. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2003 Jun;92(6):688-93.

167. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2000 May;136(5):648-52.

168. Salamoni F, Roulet M, Gudinchet F, Pilet M, Thiebaud D, Burckhardt P. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child.* 1996 Apr;74(4):314-8.

169. West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. *Chest*. 2011 Aug;140(2):469-74.
170. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr*. 1998 Oct;68(4):854-8.
171. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):602-6.
172. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res*. 1992 Feb;7(2):137-45.
173. Leonard CM, Roza MA, Barr RD, Webber CE. Reproducibility of DXA measurements of bone mineral density and body composition in children. *Pediatr Radiol*. 2009 Feb;39(2):148-54.
174. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48.
175. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):798-804.
176. Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am J Dis Child*. 1979 Jun;133(6):632-5.
177. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):374-81.

178. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone*. 2004 Sep;35(3):771-6.
179. Brenckmann C, Papaioannou A, Freitag A, Hennessey R, Hansen S, Ioannidis G, et al. Osteoporosis in Canadian adult cystic fibrosis patients: a descriptive study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003 Jun 24;4:13.
180. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2002 Apr;146(4):531-6.
181. Robertson J, Macdonald K. Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis. *Br J Nurs*. 2010 May 27-Jun 9;19(10):636-9.
182. O'Reilly R, Fitzpatrick P, Leen G, Elnazir B, Grealley P. Severe bone demineralisation is associated with higher mortality in children with cystic fibrosis. *Ir Med J*. 2009 Feb;102(2):47-9.
183. Douros K, Loukou I, Nicolaidou P, Tzonou A, Doudounakis S. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. *J Paediatr Child Health*. 2008 Dec;44(12):681-5.
184. Cemlyn-Jones J, Gamboa F, Loureiro M, Fontes Baganha M. Evaluation of bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Rev Port Pneumol*. 2008 Sep-Oct;14(5):625-34.
185. Caldeira RJ, Fonseca Vde M, Gomes SC, Jr., Chaves CR. Prevalence of bone mineral disease among adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Jan-Feb;84(1):18-25.

186. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar;21(3):388-96.
187. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):149-55.
188. Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, Volta C, Federico G, Baroncelli GI, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: associations between the IGF system and inflammatory cytokines. *Horm Res.* 2006;66(4):162-8.
189. Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2):435-42.
190. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Muller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1999 Sep;81(3):235-40.
191. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1996 Jan;97(1):103-11.
192. Frangolias DD, Pare PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003 Dec;2(4):163-70.
193. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG. Bone mineral density in cystic fibrosis: benefit of exercise capacity. *J Clin Densitom.* 2008 Oct-Dec;11(4):537-42.

194. Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):789-94.
195. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med*. 1994 Jan;96(1):27-34.
196. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, O'Neill J, Pui M, Ioannidis G, et al. Longitudinal analysis of vertebral fracture and BMD in a Canadian cohort of adult cystic fibrosis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:125.
197. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, Schall JI, Stallings VA. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):327-31.

7. Artigo em Inglês

Title: Prevalence of low bone mineral density an associated factors in adolescents and adults with Cystic Fibrosis.

Author names and affiliations:

Roberta Vanacor^a

Fabiana Viegas Raimundo^a

Natália Aydos Marcondes^a

Bruno Pellini Corte^b

Aline Maria Ascoli^b

Aline Zimmermann de Azambuja^b

Luciano Scopel^b

Patrícia Vargas dos Santos^b

Paulo de Tarso Roth Dalcin^c

Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber^b

Tânia Weber Furlanetto^b

^a Postgraduation Program in Medicine, Medical Sciences - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^b Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^c Department of Pneumology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Introduction

Advances in the care of patients with cystic fibrosis (CF) have led to an increased survival. Bone health is an important aspect of quality of life in aging patients, and becomes more relevant in patients affected with CF(1-4).

Several studies described lower bone mass density (BMD) in patients with CF, which increased fracture risk (5-8). Bone fractures cause pain, decrease respiratory status, and are a contraindication for lung transplantation in these patients(9, 10).

Cross-sectional studies in adults (range age 16-60 years) with CF demonstrated that 6 to 68% had Z-scores ≤ -2.0 (8, 11-16). Therefore, understanding the mechanisms of low BMD in CF patients is important to improve its prevention and treatment. Abnormal calcium homeostasis, poor nutritional status, chronic inflammation, or inactivity associated with lung infection exacerbations could be responsible for bone abnormality(5, 8, 12, 17-19). Low BMD has been independently associated with malnutrition, when supplementary enteral nutrition was necessary, male sex, mutation $\Delta F508$, and severe lung injury(14). Other potential risk factors described were glucocorticosteroids, hypogonadism, decreased physical activity, mal-absorption of calcium and vitamins, chronic infections, and inflammatory cytokines(5, 8, 11, 17, 18, 20-23).

In Brazil, just one study evaluated the prevalence of low BMD in patients with CF(24). As bone mass is dependent on ethnic factors (25) and the prevalence of CFTR gene

mutations is not the same in different populations(26, 27), it is important to study how bone mass is affected in patients with cystic fibrosis in different regions of the world. Therefore the aim of this study was to evaluate the prevalence of low BMD in CF patients in a tertiary care facility at Porto Alegre, RS, Brazil, (30⁰S) as well as to evaluate the factors associated with bone mass in these patients.

Material and Methods

The study was carried out in the outpatient program for adults with CF at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), from February 25th to September 23th, 2011, after approval by the Ethics Committee of the institution. Each patient gave written consent before inclusion in the study.

Inclusion criteria

Age 16 years-old or older, with CF confirmed by sweat test ($Cl \geq 60$ mEq/L) or CFRT gene mutation in both alleles.

Exclusion criteria: Transplant.

Experimental design: Cross-sectional study. Data were obtained in the medical records and during interviews with the patients.

Evaluation of BMD

BMD was measured by the dual-photon X-ray absorptiometry (DXA), with HOLOGIC QDR4500A, equipped with standard density software (version 8.26) (4500 Acclaim densitometer, Hologic, Waltham, MA, USA). Regions evaluated were lumbar spine, L1- L4, in patients ≤ 19 years-old, or lumbar spine and femur (total and neck) in patients ≥ 20 years-old. Bone mass below the expected range for age was defined when the Z-

score was ≤ -2.0 . Osteoporosis was diagnosed when the T-score was ≤ -2.5 in perimenopausal or postmenopausal women or men > 50 -years-old(28, 29).

Evaluation of nutritional status and biochemical parameters

The nutritional status was evaluated by weight, height, and body mass index (BMI). In patients < 20 -years-old, BMI \geq percentile 50 for age and sex was considered normal; in patients > 20 years BMI was considered normal when it was $\geq 22\text{kg/m}^2$ for women and $\geq 23\text{kg/m}^2$ for men(30, 31). Calcium ingestion was estimated by food frequency questionnaire. Serum samples were stored at -80°C , until measurements in the same assay run. Serum C-reactive protein (CRP), calcium, phosphate, magnesium, and albumin levels were measured by routine methods. Serum 25(OH)vitamin D and parathyroid hormone levels were measured, respectively, by chemiluminescence method (Liaison[®], Diasorin, Stillwater, MN, USA); with intrassay coefficient of variation of 5.5%), and by sandwich immunoassay to Intact PTH (iPTH, Siemens, Tarrytown, NY, USA); intrassay coefficient of variation 5.2%).

Evaluation of lung function

Lung function was evaluated through spirometry (Jaeger, Version 4.34, Würzburg, BY, Germany). Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and FEV_1/FVC were measured three times, and the best trial was reported. All parameters were reported as absolute values and as percent of predicted for normal values(32). The number of exacerbations and hospital admissions in the last year was determined. The assessment of the CF clinical severity and chest radiological severity were scored by a trained pulmonologist physician using the Shwachman-Kulczycki score (SK)(33), and the score of Brasfield(34). Data from lung bacteria were collected.

Pharmacologic treatment

Medications in use were obtained from medical records and adherence to medications was confirmed during medical appointments.

Statistical analysis

The prevalence of bone mass below the expected range for age, and osteoporosis were calculated. Factors associated with the Z-score in the lumbar spine were evaluated by the correlation tests of Pearson or Spearman, Student t or Mann-Whitney tests, when indicated. Backwards multiple linear regression, including factors associated with lumbar Z-score with $p < 0.2$, was performed to identify factors independently associated to it. All calculations were made in SPSS Software 16.0 (Chicago, IL, EUA).

Results

Sixty-nine patients were eligible, and 58 agreed to participate and were included in the study. Their baseline characteristics are shown in Table 1.

All patients had clinical aspects compatible with CF. The diagnosis was confirmed by the sweat test in fifty three patients which had at least two positive tests; in five patients the diagnosis was established by CFTR gene abnormalities. CFTR gene testing was performed in 33 patients: 8 were homozygous for $\Delta F508$, 23 were compound heterozygotes, and two had no identified abnormality.

Table 1: Baseline characteristics of cystic fibrosis patients (n=58).

Age (years)	23.9±7.6
Male/Female	25/33
Weight (kg)	58.7±10.5
Height (m)	1.7±0.07
BMI (kg/m ²)	21.2±3.5
Estimated calcium ingestion (mg)	1760±1064
Serum albumin (g/dL)	4.5±0.27
Serum calcium (mg/dL)	9.4±0.27
Serum phosphate (mg/dL)	4.2 ±0.53
Serum magnesium (mg/dL)	2.1±0.13
Serum PTH (pg/mL)	33.9±18.1
Serum 25(OH)vitamin D (ng/dL)	28.5±11.0
Serum C-reactive protein (mg/L)	9.8 (<4/29.1)
FVC (L)	2.99±1.1
FVC (% predicted)	71.9±25.6
FEV1(% predicted)	60.59±28.84
FEV1/FVC (%)	69.85±15.83
Shwachman-Kulczycki score	77.0±15.2
Brasfield score	16.9±5.1
Number of lung exacerbations in 12 months	2 (0/3)
Hospitalizations in the last month, n (%)	3 (5.2)
Hospitalizations in the last three months, n (%)	10 (17.2)
Hospitalizations in the last year, n (%)	17 (29.3)
Pancreatic exocrine insufficiency, n (%)	42 (72)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (13.8)

Data are shown as mean±SD, or median (percentile25/75), or number (n);

BMI: Body mass index; PTH: parathyroid hormone; FVC: Forced vital capacity;

FEV1: Forced expiratory volume in 1s.

All patients with pancreatic insufficiency were treated with pancreatic enzymes and vitamins A, D, E, and K, and seven patients received calcium supplementation. 9% of women were using oral contraceptive. Inhaled corticosteroid therapy was used by 29.3% (n=17) of the patients, and none used oral glucocorticosteroids. *S.aureus*, *P.aeruginosa* and *B.cepacia* were present in respectively, 77.6%, 56.9%, and 22.4%. Sixteen patients (28%) had severe lung disease with FEV1% predicted below 40%. According to the Shwachman-Kulczycki score, 64% of the patients had good or excellent clinical condition.

BMD was assessed in the lumbar spine (L1-L4) in 58 patients; in 38 patients aged 20 years or more, BMD was also measured in the proximal femur (total and neck). Z-score of BMD in lumbar spine was <-1.0 but higher than -2.0 in 28% of the patients (10 males and 6 females). The prevalence of bone mass below the expected range for age at any site was 20.7% (9 males and 3 females), as shown in Table 2. One of the patients, a 53-years-old postmenopausal woman had osteoporosis. None of the subjects had history of fracture. The mean Z-score for lumbar spine was -0.93 ± 1.2 , ranging from 1.6 to -3.2 , as shown in Figure 1.

Table 2: Prevalence of Z-score below the expected range for age in patients with cystic fibrosis (n=58), according to age and site of measurement

Site	Z-score ≤ -2.0		
	n (%)		
	All	≥ 20 years	<19 years
L1 –L4 or proximal femur	12 (20.7)	9 (15.5)	3 (5.2)
Only L1-L4	11 (19)	8 (13.8)	3 (5.2)
Only proximal femur	1 (1.7)	1 (1.7)	-

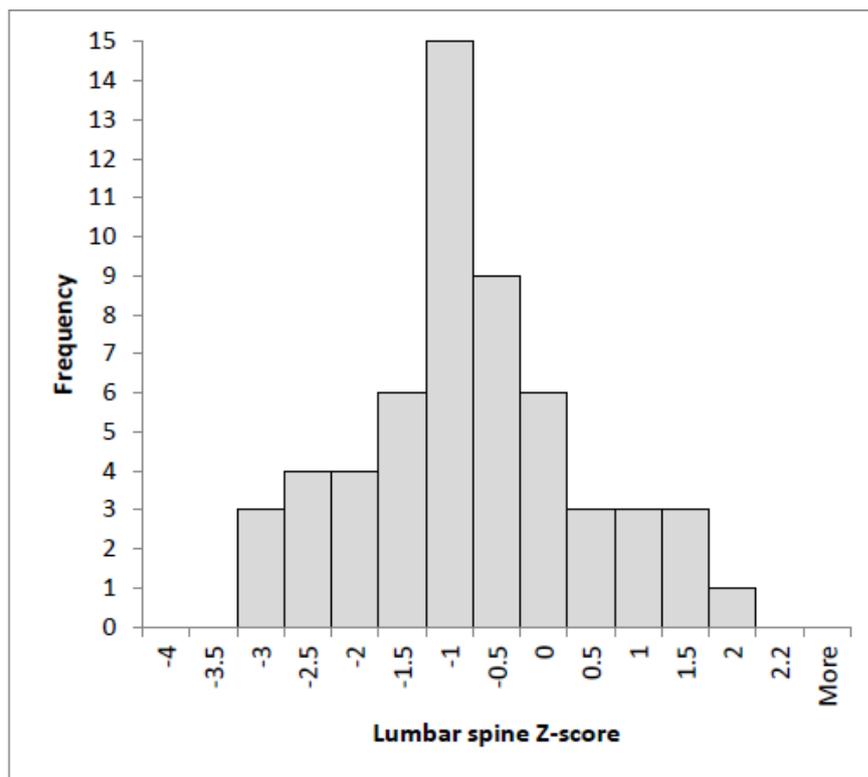


Figure 1: Lumbar spine Z-score in patients with cystic fibrosis (n=58).

Lumbar spine Z-score in FC patients correlated positively with BMI, and with FEV1 (%predicted), as shown in Figure 2. It was not correlated with age ($r = -0.199$, $p = 0.134$), predicted FEV1(%)/FVC ratio ($r = 0.193$, $p = 0.147$), SK score ($r = 0.202$, $p = 0.129$), Brasfield score ($r = 0.041$, $p = 0.762$), serum albumin ($r = 0.055$, $p = 0.681$), CRP ($r = -0.165$, $p = 0.216$), calcium ($r = 0.046$, $p = 0.732$), phosphate ($r = -0.063$, $p = 0.638$), magnesium ($r = -0.036$, $p = 0.787$), PTH ($r = 0.005$, $p = 0.971$), and 25(OH)D ($r = -0.181$, $p = 0.173$) levels, estimated calcium ingestion ($r = -0.049$, $p = 0.716$), and lung exacerbations in 12 months ($r = 0.053$, $p = 0.694$). Mean lumbar spine Z-score were higher in women, in patients with no pancreatic insufficiency, and in patients with no hospitalization in the last 3 months, as shown in Figure 3. Mean lumbar spine Z-score were similar in patients using omeprazol (-1.29 ± 1.25 ; $n = 10$) or not (-0.82 ± 1.16 ; $n = 48$), $p = 0.255$; inhaled glucocorticosteroid (-0.74 ± 1.14 ; $n = 17$) or not (-1.01 ± 1.21 $n = 41$),

$p=0.421$; bacterial colonization for *P.aeruginosa* (-0.97 ± 1.1 ; $n=33$) or not (-0.89 ± 1.33 ; $n=25$), $p=0.806$; *B.cepacia* (-0.85 ± 1.04 ; $n=13$) or not (-0.96 ± 1.24 ; $n=45$), $p=0.769$; *S.aureus* (-0.86 ± 1.08 ; $n=45$) or not (-1.2 ± 1.52 ; $n=13$), $p=0.344$; diabetes mellitus (-1.55 ± 1.16 ; $n=8$) or not (-0.83 ± 1.8 ; $n=50$), $p=0.115$; hospitalization in one year (-1.3 ± 1.2 ; $n=17$) or not (-0.78 ± 1.17 ; $n=41$), $p=0.126$; and hospitalization in one month (-1.47 ± 1.4 ; $n=3$) or not (-0.9 ± 1.19 ; $n=55$), $p=0.430$.

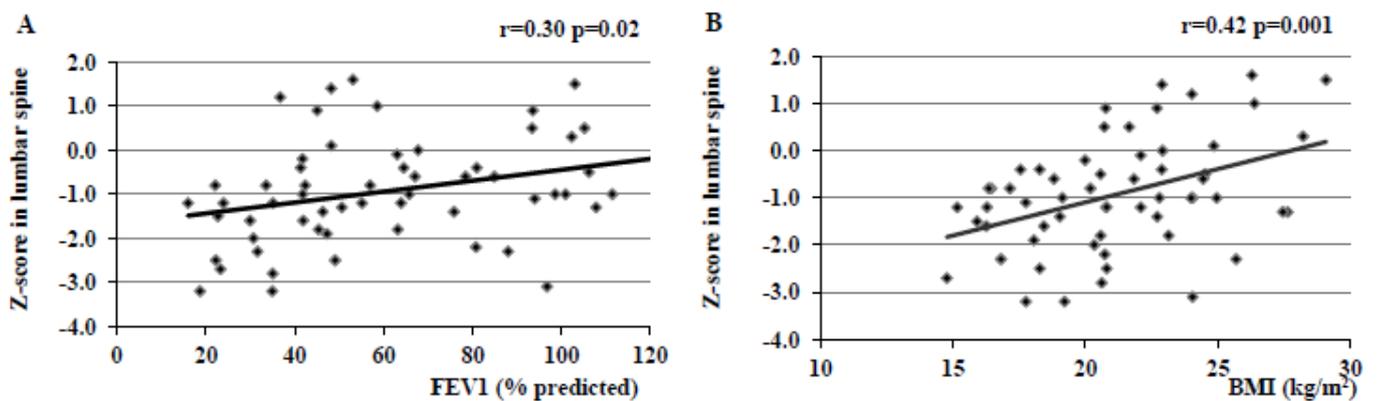


Figure 2: Correlation of Z-score in lumbar spine with Body Mass Index (BMI), and FEV1 (% predicted).

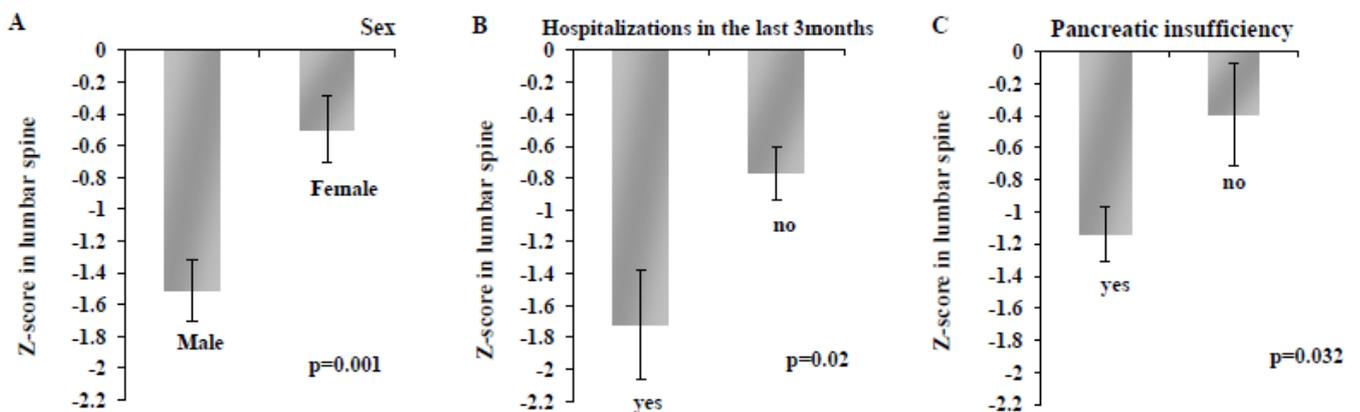


Figure 3: Lumbar spine Z-score and its association with sex (A), hospitalization in the last 3 months (B), and pancreatic insufficiency (C). Data are shown as mean \pm standard error of the mean.

Multivariate stepwise backwards analysis revealed that BMI ($p= 0.001$), and sex ($p=0.001$) were independently associated with the Z-score in the lumbar spine (Table 3).

Table 3: Factors associated independently with lumbar spine Z-score by multivariate stepwise backwards analysis.

	B	Standard Error	Beta	p
Z-score				
Sex	0.970	0.262	0.406	0.001
BMI	0.135	0.37	0.397	0.001

Included in the model: Sex, BMI, FEV1 % predicted, number of hospitalizations in the last three months, pancreatic insufficiency and 25(OH)vitamin D.

Discussion

In the present study, 20.7% of adults CF patients in stable clinical conditions had bone mass below the expected range for age. In univariate analysis, Z-score in lumbar spine was associated with sex, BMI, FEV1 (%predicted), FVC%, number of hospitalizations in the last three months, and pancreatic insufficiency. After multivariate regression analysis including 25(OH)vitamin D and all the above, except CFV%, due to its strong association with FEV1(%predicted), sex and BMI were independently associated with Z-score in lumbar spine.

The prevalence of bone mass Z-score <-2.0 in lumbar spine, described by Lucidi et al, was 14.6%, nevertheless, in their patients, the prevalence of FEV1(%predicted) $<40\%$ was 4.8%, and mean SK score was 87.6 ± 14.07 (35). Therefore, more advanced lung disease and older age in our population could explain the higher prevalence of low bone mass.. Despite the high prevalence of low bone mass, no fractures were observed in both studies, probably because mean age was low. Nevertheless, one possible flaw of

our study was the method to evaluate fracture by history and routine lateral chest radiography with no emphasis on the diagnosis of vertebral fractures.

The prevalence of low bone mass in lumbar spine was 25% in the patients studied by Dodd et al which had similar age range as ours (16-52 years). (12). Lower prevalence of low bone mass in lumbar spine (1/17) was described by Street et al, but it cannot be excluded that this result was due the small size of the sample. (13).

Others studies described the prevalence of low bone mass in any site, lumbar spine, total body and femoral neck and/or total femur, despite of age below 20 years, and found higher prevalence from 23% to 68%(12, 15, 16, 18, 36-39). Proximal femur BMD measurement is not considered appropriate for measurement of bone mass before skeletal maturity, because of higher variability and lack of reproducibility in this age group(40, 41).

Some factors have been associated with bone mass, like poor growth, delayed maturation, malnutrition, muscle deficits, decreased physical activity, chronic inflammation, and use of medications such as glucocorticoids (2).

Several studies evaluated Z-score in lumbar spine and factors possibly associated with it (5, 6, 8, 12-14, 17, 21, 23, 24, 35, 37, 39, 42), nevertheless, some did not assessed confounding. Positive factors independently associated with bone mass in lumbar spine were BMI, VEF (%predicted), fat mass, body weight, age of puberty, body cell mass in children and adolescents, SK score and serum leptin(5, 6, 8, 14, 23, 37, 42). Negative factors independently associated with bone mass were deltaF508, male sex, log of serum alkaline phosphatase, enteral nutrition, number of days of hospitalization, number of hospital admissions, physical activity score, oral/inhaled corticosteroids(14, 17, 23,

37). Probably all factors included reflected disease intensity, except for male sex. Why male subjects with CF had lower bone mass is unknown.

Haworth et al also found BMD significantly lower in man than in women, despite comparable function lung and nutritional indices and no evidence of male hypogonadism(38). As there was no association between Z-score in lumbar spine in male subjects with neither total testosterone levels nor bioavailable testosterone (data not shown) hypogonadism probably was not contributing to it. Acquired aromatase deficiency could have occurred in these patients, as described in another infectious disease (43), but this is not very probable because serum estradiol levels were strongly associated with total testosterone and bioavailable testosterone levels (data not shown).

Of the nutritional factors associated with bone mass, the most important was vitamin D, calcium ingestion, and BMI. Although 25(OH)vitamin D was below 20ng/mL in 20.7% of the patients, and below 30ng/mL in 60.3% of the patients (data not shown), there was no independent association between lumbar spine Z-score and serum 25(OH)vitamin D. It is known that the cut-off to define vitamin D deficiency is not well defined and depends on the assay (44). Also, it has been shown that inflammation(45), and serum albumin levels (46) are associated with serum 25(OH)vitamin D levels, so serum 25(OH)vitamin D levels could have been underestimated in these chronically ill patients. Calcium ingestion was estimated by food questionnaire, which is not very accurate; this could explain why the estimated calcium ingestion was not associated with bone mass in our study.

Glucocorticoids can decrease bone mass, when administered by the nasal route, if the amount absorbed is enough for systemic effects (47). In our study, there was no

association of inhaled steroids use with lumbar spine Z-score, as described previously(13, 35), probably due to low dose and/or low absorption in these patients. Importantly, none of our patients used oral corticosteroids.

Conclusion

Low bone mass is a frequent problem in patients with CF, being associated with BMI, which could reflect disease intensity, and male sex. A larger effort should be made to keep these patients well-nourished.

References

1. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jul;8(4):229-37.
2. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1888-96.
3. UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Disponível em: <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Bone-Mineral-Booklet.pdf> (Acessado em 10 de março de 2012)
2007.
4. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S16-23.

5. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine*. 2012 Jan;79(1):73-7.
6. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone*. 2004 Sep;35(3):771-6.
7. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):374-81.
8. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):366-72.
9. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010 Jan;86(1):1-7.
10. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*. 2000 Feb;117(2):476-81.
11. Robertson J, Macdonald K. Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis. *Br J Nurs*. 2010 May 27-Jun 9;19(10):636-9.
12. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG. Bone mineral density in cystic fibrosis: benefit of exercise capacity. *J Clin Densitom*. 2008 Oct-Dec;11(4):537-42.
13. Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, Volta C, Federico G, Baroncelli GI, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis:

associations between the IGF system and inflammatory cytokines. *Horm Res.* 2006;66(4):162-8.

14. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005 Jan;25(1):54-61.

15. Frangolias DD, Pare PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003 Dec;2(4):163-70.

16. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med.* 1994 Jan;96(1):27-34.

17. Douros K, Loukou I, Nicolaidou P, Tzonou A, Doudounakis S. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. *J Paediatr Child Health.* 2008 Dec;44(12):681-5.

18. Cemlyn-Jones J, Gamboa F, Loureiro M, Fontes Baganha M. Evaluation of bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Rev Port Pneumol.* 2008 Sep-Oct;14(5):625-34.

19. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2004 Jul;59(7):613-7.

20. Donovan DS, Jr., Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Schulman L, McGregor C, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1892-9.

21. O'Reilly R, Fitzpatrick P, Leen G, Elnazir B, Grealley P. Severe bone demineralisation is associated with higher mortality in children with cystic fibrosis. *Ir Med J.* 2009 Feb;102(2):47-9.

22. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2002 Apr;146(4):531-6.
23. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax.* 2000 Sep;55(9):798-804.
24. Caldeira RJ, Fonseca Vde M, Gomes SC, Jr., Chaves CR. Prevalence of bone mineral disease among adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* 2008 Jan-Feb;84(1):18-25.
25. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *Jama.* 2005 May 4;293(17):2102-8.
26. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002 Jun;19(6):575-606.
27. Streit C, Burlamaque-Neto AC, de Abreu e Silva F, Giugliani R, Saraiva Pereira ML. CFTR gene: molecular analysis in patients from South Brazil. *Mol Genet Metab.* 2003 Apr;78(4):259-64.
28. ISCD. The ISCD's official positions (updated 2007). Washington: International Society for Clinical Densitometry.; 2007.
29. WHO. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Brussels, Belgium; 2004 5-7 May
30. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.

31. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008 May;108(5):832-9.
32. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007 Aug;33(4):397-406.
33. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958 Jul;96(1):6-15.
34. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics.* 1979 Jan;63(1):24-9.
35. Lucidi V, Bizzarri C, Alghisi F, Bella S, Russo B, Ubertini G, et al. Bone and body composition analyzed by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in clinical and nutritional evaluation of young patients with Cystic Fibrosis: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2009;9:61.
36. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar;21(3):388-96.
37. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):149-55.
38. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Mc LNR, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1999 Nov;54(11):961-7.

39. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1996 Jan;97(1):103-11.
40. Baim S, Leonard MB, Bianchi M, al. E. American College of Radiology. Practice guideline for the performance of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). 2008 [cited Accessed April 15, 2012.]; Available at: www.acr.org.
]. Available from:
41. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008 Jan-Mar;11(1):75-91.
42. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest*. 2006 Aug;130(2):539-44.
43. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):5898-907.
44. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-Art Vitamin D Assays: A Comparison of Automated Immunoassays with Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Methods. *Clin Chem*. 2012 Mar;58(3):531-42.
45. Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D, Harten J, O'Reilly DS, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr*. 2011 May;93(5):1006-11.

46. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine*. 2004 Jun;24(1):47-53.
47. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, Geusens PP, Binkley N, McCloskey EV, et al. Official Positions for FRAX((R)) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX((R)) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX((R)). *J Clin Densitom*. 2011 Jul-Sep;14(3):212-9.

8. Considerações Finais

A prevalência de massa óssea baixa foi identificada em 20,7% da população de pacientes com FC, sendo que a média de idade dos indivíduos correspondeu a de uma população de jovens adultos. Sendo assim, a saúde óssea nesses pacientes deve ser objeto de avaliação durante sua rotina assistencial com vistas à prevenção, tratamento e acompanhamento.

Adicionalmente, pacientes com baixa massa óssea para a idade parecem ter paralelamente pior perfil nutricional. Deste modo, a busca pela manutenção de um *status* nutricional adequado, implementação de rotina de atividade física, bem como tratamento efetivo durante a exacerbação pulmonar são elementos essenciais para minimizar as perdas ósseas, reduzindo o risco de fratura.

Equipes multidisciplinares envolvidas no atendimento aos pacientes com FC permitem que o cuidado de aspectos nutricionais e psicológicos, além do tratamento pelo pneumologista e fisioterapeuta, resultem em melhor saúde geral do paciente.

A prevenção e diagnóstico precoce parecem ser as estratégias mais efetivas para manutenção da saúde óssea, contribuindo para a qualidade de vida desses pacientes. Nesse contexto, estudos longitudinais em crianças e adolescentes com FC que busquem elucidar a fisiopatologia da doença óssea, compreendendo os mecanismos de *turnover* ósseo, bem como sua associação com gravidade da doença e perfil nutricional são especialmente necessários.

9. Anexos

Anexo A

Escore de Shwachman-Kulczyki

Graduação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.

Grave (≤40)	5	Ortopnéia. Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipneia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.
----------------	---	--------------------------------------	---	---	--

Fonte: Freire, I.D., F.A. Abreu e Silva, and M.A. Araujo, *Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis*. J Bras Pneumol, 2008. **34**(5): p. 280-7.

Anexo B

Escore Radiológico de Brasfield

Aprisionamento aéreo	Distensão pulmonar generalizada com convexidade esternal, depressão do diafragma e/ou cifose torácica	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade
Acentuação das imagens brônquicas	Densidades lineares em decorrência da dilatação brônquica, paralelas ou entrecruzadas Opacidades circulares com espessamento da parede brônquica	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade
Lesões cístico-nodulares	Opacidades arredondadas, pequenas e múltiplas = ou > 0,5 cm, com centros radiopacos ou radiolucentes	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade
Grandes lesões	Atelectasias lobares ou segmentares; ou consolidação; inclui pneumonia	0 ausente 3 atelectasia lobar/segmentar 5 atelectasias múltiplas
Gravidade geral	Impressão da completa gravidade das alterações radiológicas	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade 5 complicações cardiomegalia/pneumotórax

Fonte: Freire, I.D., F.A. Abreu e Silva, and M.A. Araujo, *Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis*. J Bras Pneumol, 2008. **34**(5): p. 280-7.

Anexo C

Questionário de frequência alimentar (GPPG 10-0396)

Nome: _____ Data: _____

Alimento	Frequência									Quantidade				Ca
	Não	1x mês	2-3x mês	1-2x sem	3-4x sem	5-6x sem	1 x dia	2 x dia	>2x dia	Porção M	P	M	G	
Leite Tipo: _____										200ml (1 copo)				440
Queijo Tipo: _____										20g (1 fatia)				178
Mousse/pavê/pudim de leite/sorvete										120g (1 porção)				150
Nata/Creme de leite										15g (1 col sopa)				12,75
logurte										200ml (1 copo)				240
Lasanha/pizza										200g (1 pedaço)				263
Couve/Espinafre										25g (1 col sopa)				60
Carne vermelha (gado, porco, ovelha)										120g (1 bife)				18
Carne branca (frango, peixe)										120g (1 bife)				18
Ovo de galinha										45g (1 unid)				32
Achocolatado Tipo: _____										20g (2 col sopa)				150

Sem: semana;P: pequena;M: média;G: grande;Ca: cálcio elementar em mg; Unid: unidade