



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**Prevalência da doença mineral óssea em pacientes adolescentes com
Fibrose Cística**

Reinaldo José do Amaral Caldeira

**Rio de Janeiro
Setembro de 2006**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**Prevalência da doença mineral óssea em pacientes adolescentes com Fibrose
Cística**

Reinaldo José do Amaral Caldeira

**Dissertação de Mestrado
apresentado à Pós-Graduação em
Saúde da Criança e da Mulher,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Saúde Materno Infantil.**

**Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Célia Regina Moutinho de
Miranda Chaves**

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Vânia de Matos Fonseca

**Rio de Janeiro
Setembro de 2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

C146 Caldeira, Reinaldo José do Amaral

Prevalência da doença mineral óssea em pacientes adolescentes com fibrose cística / Reinaldo José do Amaral Caldeira. - 2006. xv.; 94 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro , 2006.

Orientador : Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves.
Bibliografia : f. 82 a 88

1. Densidade Óssea. 2 . Fibrose Cística. 3 . Adolescente. 1 .
Título.

CDD - 20a. ed. 616.7

DEDICATÓRIA

À minha mulher Ângela Cristina Germine Pinto Caldeira e filhas Carolina Pinto Caldeira e Camila Pinto Caldeira, que dividiram comigo o sacrifício desta jornada.

Aos meus pais e irmãos, sem os quais nada disso teria existido, e aos meus sobrinhos.

À minha sogra Mathilde Germine Pinto e meu sogro Jair José Varão Pinto, em homenagem à sua memória, aos quais agradeço tantos anos de dedicação e reconhecimento.

Aos meus cunhados Jair José Varão Pinto Junior e Maria Cecília Pinto, pela presença motivadora e especial afeto ao longo dos anos, e à minha sobrinha e afilhada Maria Vitória Pinto.

A todos os pacientes com Fibrose Cística, aos quais este trabalho foi dirigido, minha pequena contribuição diante do imenso fardo que suportam, e aos seus familiares.

“A vida para nós, é uma jornada para ver a Deus.” (Dorothy Dohen)

AGRADECIMENTOS

Especial agradecimento à Dra. Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves pelo tempo dispensado na orientação do projeto e da dissertação, pela sua paciência e gentileza na condução dos trabalhos, pelo honrado convívio e saber;

Especial agradecimento à Dra. Vânia de Matos Fonseca pela orientação em várias fases do projeto e dissertação, extremamente solícita e motivadora, pelo notável conhecimento emprestado;

Aos professores da Pós-Graduação que nos possibilitaram alcançar todas as metas propostas pelo Curso de Mestrado, somando sabedoria, produtivo relacionamento e práticas inovadoras de ensino;

Agradeço à Dra. Susana Maciel Wuillaume e Dr. José Augusto Alves de Britto pela atenção e incentivo;

Aos colegas do Ambulatório de Nutrição, os médicos Dr. Carlos Maurício de Paulo Maciel, Dr. Eduardo Novais Nogueira de Sá; nutricionista Teresa Maria Loyola, assistente social Myrian Brasília de Souza Outerelo, secretário Célio Silva Costa, professores de educação física Cristiano Queirós de Oliveira e Luiz Carlos da Cunha, pois graças à abnegação aos seus trabalhos na clínica diária pudemos coletar as informações necessárias para a construção desta dissertação;

Aos colegas do Ambulatório de Pneumologia: Dra. Laurinda Yoko S. Higa, Dra. Tânia Wrobel e Dr. Renato Amoedo, pois não fosse a dedicação nos seus atendimentos clínicos diários, não teria sido possível a coleta dos dados indispensáveis à pesquisa realizada;

Aos colegas do Ambulatório de Fisioterapia representados pela Dra. Maria das Graças de Correia, pelos relevantes dados referentes a várias etapas da dissertação;

Aos colegas médicos, enfermagem e atendentes do Ambulatório de Pediatria representados pela Dra. Marlene Roque Assumpção, pela paciência nos períodos de ausência para estudo, pelo estímulo e carinho que tiveram comigo nesta fase atribulada;

Ao Dr. Almiro Domiciano da Cruz Filho, pela compreensão e apoio recebidos;

Às colegas do Nustiff a quem devo o auxílio nas horas incertas do estudo, pela especial colaboração da secretária Aline Braz Miranda de Sá;

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, que desde o início do Mestrado foram de uma dedicação que muito nos impressionou, e até os últimos trabalhos permaneceram ao nosso lado;

Às funcionárias da Biblioteca meu especial agradecimento, pelas demandas de textos e bibliografias, não só pelo atendimento acolhedor, mas pela competência com que nos prestigiaram ao longo destes dois anos de estudo;

Aos funcionários do Centro de Estudos no atendimento às várias solicitações técnicas exigidas ao longo do Curso, pela consideração com que sempre me receberam.

RESUMO

A Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, mais freqüente na população caucasóide. As principais manifestações clínicas da FC incluem doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática, elevação dos eletrólitos no suor e esterilidade masculina. O aumento da sobrevida destes pacientes trouxe complicações como a redução da densidade mineral óssea (DMO). O objetivo deste trabalho foi avaliar a DMO de adolescentes com FC e correlacionar os achados com os dados das avaliações: nutricional, pulmonar, pancreática, atividade física, exposição ao sol, *diabetes mellitus*, osteoporose familiar, fraturas e corticoterapia. Estudou-se 46 pacientes, com idade de 10 anos até 18 anos com diagnóstico de FC acompanhados regularmente no Instituto Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz. Avaliou-se o estado nutricional pelos indicadores antropométricos: estatura para idade (E/I) e índice de massa corporal para idade (IMC/I), utilizando-se percentis (CDC/2000) e por composição corporal (Equação de Slaughter, 1988). A ingestão dietética diária foi determinada pelo registro alimentar de 3 dias e a função pulmonar por espirometria utilizando o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Mensurou-se a DMO (coluna lombar e corpo inteiro) pelo DEXA (absorciometria com emissão de raio-X de dupla energia). A média de idade da população estudada foi de 13,1 (DP \pm 2,8) anos com predomínio do gênero feminino (54,3%). A ingestão de cálcio, fósforo e energia foi de acordo com o preconizado pelo Consenso Europeu de Fibrose Cística e o estado nutricional adequado foi observado em 73,9% dos casos. Houve diminuição da DMO para coluna lombar em 54,1% e para o corpo inteiro 32,5%. Observou-se também correlação positiva entre a DMO e o IMC, a doença pulmonar e a insuficiência pancreática. Conclui-se que o estado nutricional adequado, o controle da doença pancreática e pulmonar têm efeito protetor para a massa óssea nestes pacientes.

ABSTRACT

The cystic fibrosis (CF) is a genetic autosomic recessive disease diagnosed in the Caucasian population. The major clinical manifestations of CF are pulmonary chronic disease, pancreatic insufficiency, increase of sweat electrolyte levels and male infertility. Reduction of bone mineral density (BMD) in this population appeared as complication of extended life expectance. The purpose of this study was to evaluate BMD in adolescents with CF and its association with the available data: nutritional, pulmonary, pancreatic, physical activity, exposure to sunlight, diabetes mellitus, family osteoporosis, fractures and corticotherapy. This study was carried out in 46 CF patients with an average age of 10 years up to age 18, and regularly diagnosed with cystic fibrosis (CF) at Fernandes Figueira Institute of Oswaldo Cruz Foundation (RJ, Brazil). Nutritional status was assessed by anthropometric indices: height/age, body mass index-for-age percentiles (BMI/A) (CDC/2000), and the body composition (Slaughter Equation, 1988). Dietary food intake was determined by 3 days record, and a pulmonary function test by espirometry intended to assess the forced expiratory volume in the first second (FEV1). The BMD of lumbar spine and whole body were evaluated by a dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). The mean age of the studied population was 13,1 (SD \pm 2,8) years old with prevalence of the female gender (54,3%). Calcium, phosphorus and calories intakes were in accordance with the European Cystic Fibrosis Consensus (2005); adequate nutritional status was observed in 73,9% of cases, followed by BMD reduction in lumbar spine (54,1%), and in whole body (32,5%). There was a positive correlation between BMD, body mass index, pulmonary disease, and pancreatic insufficiency. Thus, it was evidenced that the adequate nutritional status, the control of pulmonary and pancreatic disease does have an effective protection for bone mass in these patients.

ABREVIATURAS

AO	Área óssea
AMPc	Adenosina-mono-fosfato cíclica
ATP	Adenosina-trifosfato
BC	<i>Burkholderia cepacia</i>
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> (Proteína reguladora da condutância transmembrana)
CMO	Conteúdo mineral ósseo
CTx	C-Telopeptídeo
DPD	Deoxipiridinolina
DEXA	<i>Dual energy x ray absorptiometry</i> (absorciometria e emissão de raio-X de dupla radiação)
DMO	Densidade mineral óssea
DO	Densitometria óssea
DOU	Diário Oficial da União
EUA	Estados Unidos da América
FAL-O	Fosfatase alcalina específica do osso
FC	Fibrose cística
FNk-B	Fator nuclear k-B
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GMS	Grau de maturação sexual
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IGF1	Fator de crescimento dependente de insulina 1
IL	Interleucina

IMC	Índice de massa corporal
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NTx	N-Telopeptídeo
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PIM	Pressão respiratória máxima
PIMs	Pressão respiratória máxima sustentada
SXA	<i>Single x ray absorptiometry</i> (absorciometria e emissão de raio-X simples)
TNF α	Fator de necrose tumoral-alfa
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Comparação das características das variáveis contínuas do grupo que fez ou não o exame de densitometria óssea de maio a junho, no IFF 2006.....pág. 50
- Tabela 2** Comparação das características das variáveis categóricas do grupo que fez ou não o exame de densitometria óssea de maio a junho, no IFF 2006.....pág. 51
- Tabela 3** Distribuição dos adolescentes atendidos no IFF, segundo a presença de fatores envolvidos na doença óssea, de maio a junho , 2006.....pág. 53
- Tabela 4** Resultado do exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho, 2006.....pág. 54
- Tabela 5** Associação das variáveis contínuas com o exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho, 2006.....pág. 59
- Tabela 6** Associação das variáveis categóricas com o exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho, 2006.....pág. 61
- Tabela 7** Associação entre o uso e o não uso de corticóide inalado com os exames de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho, 2006.....pág. 62

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fisiopatogenia da doença óssea: fatores que interferem na manutenção da massa óssea.....pág. 23
- Figura 2** Fisiopatogenia da doença óssea: mediadores inflamatórios que interferem na formação óssea.....pág. 24
- Figura 3** Fisiopatogenia da doença óssea: mediadores inflamatórios que interferem no peso corporal.....pág. 25
- Figura 4** Fisiopatogenia da doença óssea: mediadores inflamatórios na lesão pulmonar.....pág. 26

LISTA DE GRÁFICOS

- Figura 5** Densitometria óssea normal e alterada no conjunto de adolescentes com fibrose cística atendidos de maio a junho de 2006, no IFF.....pág. 55
- Figura 6** Densitometria óssea normal e alterada da coluna lombar de adolescentes com fibrose cística atendidos de maio a junho de 2006, no IFF.....pág. 55
- Figura 7** Densitometria óssea da coluna lombar (normal, osteopenia e osteoporose) de adolescentes com fibrose cística atendidos de maio a junho de 2006, no IFF.....pág.56
- Figura 8** Densitometria óssea da coluna lombar alterada (osteopenia e osteoporose) de adolescentes com fibrose cística atendidos de maio a junho de 2006, no IFF.....pág.56
- Figura 9** Densitometria óssea normal e alterada do corpo inteiro de adolescentes com fibrose cística atendidos de maio a junho de 2006, no IFF.....pág.57
- Figura 10** Densitometria óssea do corpo inteiro (normal, osteopenia e osteoporose) de adolescentes com fibrose cística atendidos de maio a junho de 2006, no IFF.....pág. 57

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
1.1 Fibrose Cística.....	4
1.1.1 Genética.....	5
1.1.2 Incidência.....	7
1.1.3 Diagnóstico.....	8
1.1.4 Alterações clínicas.....	10
1.1.4.1 Manifestações respiratórias.....	10
1.1.4.2 Insuficiência pancreática.....	14
1.1.4.3 Estado nutricional	15
1.1.4.4 Outras manifestações clínicas.....	17
1.2 Doença Mineral Óssea.....	19
1.2.1 Mineralização na doença óssea.....	19
1.2.2 Fisiopatogenia da doença óssea.....	22
1.2.2.1 Doença pulmonar.....	23
1.2.2.2 Desnutrição.....	26
1.2.2.3 Deficiência de vitaminas D e K.....	27
1.2.2.4 Metabolismo do cálcio.....	28
1.2.3 Outros fatores ligados à doença óssea.....	30
1.2.3.1 Genética.....	30
1.2.3.2 Atividade física regular.....	30
1.2.3.3 Diabetes mellitus.....	31
1.2.3.4 Atraso da puberdade.....	31
1.2.3.5 Corticoterapia.....	32

	xv
1.2.3.6 Exposição ao sol.....	32
1.2.3.7 Transplante pulmonar.....	33
1.2.4 Manifestações clínicas da doença óssea.....	33
1.2.5 Diagnóstico da doença óssea.....	34
1.2.6 Prevenção da doença óssea.....	35
1.2.7 Tratamento da doença Óssea.....	35
1.2.7.1 Hormonal.....	35
1.2.7.2 Antireabsortivo.....	36
1.2.7.3 Suplementação de vitaminas lipossolúveis.....	36
CAPITULO II – OBJETIVOS.....	38
2.1 Objetivo geral.....	38
2.2 Objetivos específicos.....	38
CAPITULO III – MÉTODOS.....	39
3.1 Tipo de estudo.....	39
3.2 População de estudo.....	40
3.3 Critérios de seleção.....	40
3.4 Coleta de dados.....	41
3.5 Estado nutricional.....	42
3.6 Suficiência pancreática.....	46
3.7 Atividade física	46
3.8 Integridade óssea.....	47
3.9 Densitometria óssea.....	47
3.10 Estado pulmonar.....	47
3.11 Análise estatística.....	48
CAPITULO IV- RESULTADOS.....	49

	xvi
4.1 Perdas.....	49
4.2 Comparação das variáveis por grupo que realizou ou não o exame de DO..	49
4.2.1 Variáveis contínuas	49
4.2.2 Variáveis categóricas.....	50
4.3 Distribuição dos adolescentes atendidos no IFF, segundo a presença de fatores... ..	51
4.4 Resultado do exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística.....	54
4.5 Associação das variáveis com o exame de densitometria óssea dos adolescentes.. ..	57
4.5.1 Variáveis contínuas.....	58
4.5.2 Variáveis categóricas.....	59
4.6 Associação entre o uso e, o não uso, de corticóide inalado com a DO.....	61
CAPITULO V- DISCUSSÃO.....	63
CAPÍTULO VI- CONCLUSÕES.....	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
APÊNDICES.....	89
APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	89
APÊNDICE II – TABELAS DE DADOS.....	92
APÊNDICE III –TABELA DE PERDAS.....	93
ANEXOS	94
ANEXO I – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	94

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, mais comum na raça branca, com alta prevalência na população caucasóide. A prevalência de FC no mundo está em torno de 60.000 indivíduos. Aproximadamente 30.000 deles vivem nos Estados Unidos da América (EUA) e estima-se que um terço sejam pacientes adultos. A tríade clássica é doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, insuficiência pancreática e eletrólitos elevados no suor (Gibson et al., 2003; Hecker & Aris, 2004).

Atualmente a FC é considerada a segunda doença genética mais comum na Europa (Botton et al., 2003). Com a miscigenação racial, essa doença tornou-se também conhecida entre outras populações não caucasóides. De acordo com as últimas publicações, considera-se que a sua incidência no Brasil é de um para cada 7000 nascidos vivos (Cabello et al., 1999).

A criação de Centros de Referência em FC, o avanço alcançado pela comunidade científica nos estudos com biologia molecular em genética, transporte iônico e imunologia e a expansão no tratamento da FC nos campos da fisioterapia respiratória, da suplementação nutricional, das formulações enzimáticas, da antibioticoterapia, dos transplantes pulmonares, permitiram o aumento da expectativa de vida desses pacientes para mais de 30 anos (Conway et al., 2001; Botton et al., 2003; Gibson et al., 2003). Porém, em consequência desta maior longevidade, surgiram outras complicações como *diabetes mellitus* e a doença mineral óssea. Esta foi descrita pela primeira vez em 1979 por Mischler e colaboradores.

Atualmente, significativa deficiência na mineralização óssea e alto índice de fraturas de vértebras e costelas são demonstrados em estudos realizados em adultos com FC atendidos nos Centros de Referência (Hecker & Aris, 2004; Conway et al., 2000).

O término do desenvolvimento do esqueleto e o ganho mineral ósseo são mais rápidos durante a adolescência. Mais de 90% do pico de massa esquelética é alcançado até os 18 anos de idade e pouco pode ser feito para aumentar a massa óssea após este período (Slemenda et al., 1994). Por isso, o déficit na mineralização óssea nesta faixa etária pode comprometer a densidade mineral óssea (DMO) e o tamanho do osso (Bachrach, 2001).

Devido à sintomatologia da fragilidade óssea ser incomum no final da infância e adolescência e ao curso lento e progressivo da doença, a fratura óssea pode ser a primeira manifestação da FC (Brousse et al., 2001).

Justifica-se, portanto, investigar a prevalência da doença mineral óssea e dos fatores de risco para o seu desenvolvimento em adolescentes com FC, contribuindo para a prevenção e o diagnóstico precoce (Conway et al., 2001). Além disso, apesar de estudos com adolescentes fibrocísticos demonstrarem que eles apresentam osteoporose ou osteopenia, o tratamento medicamentoso da doença mineral óssea pode apresentar efeitos indesejáveis (Bachrach, 2001; Campos et al., 2003). A prevenção é, portanto, o caminho mais efetivo para a manutenção da saúde óssea e melhora da qualidade de vida desses pacientes (Hecker & Aris, 2004).

A massa óssea dos indivíduos é influenciada em 70% pela carga genética, o restante pela alimentação, doenças, fatores ambientais e exercícios físicos (Slemenda et al., 1994; Frangolias et al., 2003).

Apesar da patogênese da doença mineral óssea relacionada à FC ainda não estar totalmente esclarecida, acredita-se que ela seja multifatorial. Má absorção de vitaminas D e K, baixa ingestão e absorção de cálcio, desnutrição, diminuição da atividade física, atraso da puberdade/hipogonadismo, resposta inflamatória pulmonar e a corticoterapia são fatores importantes para o seu desenvolvimento (Aris et al., 2004).

Neste estudo, buscou-se investigar a prevalência e os fatores mais importantes envolvidos na fisiopatologia da doença mineral óssea em adolescentes com FC atendidos nos Ambulatórios de Pneumologia, Nutrição, Pediatria e Fisioterapia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que é Centro de Referência do Ministério da Saúde para Fibrose Cística.

CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Fibrose Cística

As primeiras descrições da FC foram em 1938 por Andersen. Nesta época, era considerada uma doença infantil trágica, de sobrevida curta, tratada com relutância por pediatras que conheciam o inevitável desfecho, o que acarretava sobrecarga e *stress* para os familiares. Nos últimos 20 anos, devido ao progresso nos recursos disponíveis, desde o diagnóstico precoce até o transplante pulmonar bilateral e a criação de Centros de Referência com equipes multidisciplinares especializadas, o prognóstico foi radicalmente modificado, favorecendo maior sobrevida (European Cystic Fibrosis Consensus, 2005). Aproximadamente 34% dos pacientes alcançam a fase adulta e quase 10% vivem além dos 30 anos de idade. Assim, a FC deixou de ser uma doença tratada apenas por pediatras, passando a ser atendida por clínicos e especialistas que devem estar preparados para reconhecer e tratar suas múltiplas complicações (Boucher, 1998).

Como um distúrbio monogênético, a FC se apresenta como uma doença multissistêmica, crônica e progressiva (Kerem et al., 2005).

Os primeiros sinais e sintomas ocorrem tipicamente na infância, embora quase 4% dos casos de FC sejam diagnosticados na fase adulta. Esta doença caracteriza-se por infecções crônicas das vias respiratórias, bronquiectasias e bronquioloectasias, insuficiência pancreática exócrina, disfunção intestinal, função anormal das glândulas sudoríparas e disfunção urogenital (Boucher, 1998).

A FC é causada pela mutação no gene localizado no cromossomo sete, que codifica a proteína reguladora da condutância transmembrana em fibrose cística (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator -CFTR*). A proteína *CFTR* é um canal-de-cloro, regulado pela adenosina-mono-fosfato cíclica (AMPc), presente na superfície apical dos epitélios. Essa proteína regula o transporte do cloro e sódio na membrana

apical das células epiteliais, localizadas no lúmen das glândulas exócrinas. A disfunção da proteína CFTR na membrana apical leva à retenção dos eletrólitos no interior das glândulas serosas aumentando a viscosidade das secreções com obstrução dos ductos luminares de múltiplos órgãos. Nas glândulas mucosas, altera a produção dos fluidos e a hidratação mucociliar. E, na superfície da derme, impermeável aos eletrólitos, ocorre o aumento de cloro e sódio (Grisi & Escobar, 2000; Hecker & Aris, 2004). A alteração dos fluidos da superfície respiratória desencadeia uma resposta inflamatória neutrofílica intensa, infecção bacteriana endobrônquica crônica e a doença pulmonar progressiva (Gibson et al., 2003).

Nas glândulas sebáceas e sudoríparas, a impermeabilidade do canal de cloro na superfície das células epiteliais impede a reabsorção do cloro, aumentando seu nível no suor (Grisi & Escobar, 2000). Esta alteração aumenta o fluxo de sódio e água para o interior da célula, com desidratação do muco, obstrução e dilatação dos ductos glandulares provocando reação inflamatória, liberação de radicais livres e posterior fibrose (Boat, 2003).

1.1.1 Genética

O gene da FC está localizado no braço longo do cromossomo sete, na banda q31 com 27 exons e 250 Kilobases. A mutação mais comum nesse gene é a deleção de três nucleotídeos no exon 10, a qual resulta a ausência na proteína CFTR do aminoácido fenilalanina na posição 508 da cadeia polipeptídica. Por isso, a denominação $\Delta F508$. Já foram descritas cerca de 1200 mutações para o gene da FC, sendo seis delas ($\Delta F508$, G542X, G551D, N1303K, W1282X e R553X) as variantes mais prevalentes nas diferentes populações. Em Portugal, a frequência da mutação $\Delta F508$ é de 52,3% e das mutações G542X e N1303K é de 2% e 1,5%, respectivamente. Em populações negras

da África, onde não há mistura racial com brancos, a FC é considerada rara (Riordan, 1999).

Apesar do alto grau de miscigenação no Brasil, devido à mistura de três grupos étnicos: o europeu, o africano e o ameríndio, a mutação $\Delta F508$ é a mais freqüente, com a média de 48.8%. Na população mundial, a freqüência desta mutação é de 66%. Nos Estados de São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, é de 51%, 29%, 21% e 56%, respectivamente (Raskin et al., 1999). No Rio de Janeiro, a mutação $\Delta F508$ foi encontrada em 30,68% de uma amostra de 88 cromossomos de pacientes com FC (Cabello et al., 1999). Esses resultados mostram que a freqüência do alelo $\Delta F508$ entre nós é muito menor do que a média mundial, provavelmente devido à extrema heterogeneidade da mistura étnica da população estudada (Viana & Mesquita, 2003).

Para Gibson e colaboradores (2003), o gene da FC é transcrito por um RNA mensageiro de 6,5 Kilobases, que codifica 1480 aminoácidos da proteína CFTR. A maioria das mutações envolve três ou menos nucleotídeos, e somente 22 delas foram identificadas com uma freqüência de, ao menos, 0,1% de alelos conhecidos. A análise das mutações é desejável para confirmação diagnóstica, prognóstico, fenótipo (como a suficiência pancreática) e categorização de casos para protocolo de pesquisas e aconselhamento genético (Rosenstein et al., 1998).

A presença do alelo $\Delta F508$ foi associada com maior perda óssea, bem como uma possível associação entre o genótipo da FC e a diminuição do metabolismo de formação e reabsorção óssea (Ujhelyi et al., 2004). Algumas teorias propõem vantagens seletivas para a mutação $\Delta F508$ heterozigoto, tais como resistência à diarreia secretora e proteção contra a asma brônquica (Schroeder et al., 1995).

Para Rosenstein e colaboradores (1998), mutações homo ou heterozigotos da FC ou uma mutação penetrante incompleta em região não codificada (intron 8) do gene que

codifica a proteína *CFTR*, pode manifestar-se por ausência unilateral ou bilateral congênita dos canais deferentes, ou aspermia obstrutiva. Metade desses indivíduos apresenta duas mutações e mesmo aqueles com ausência unilateral podem ter mais de uma mutação.

A presença de mutações conhecidas para o gene da FC indica alta probabilidade de ocorrer doença. São cinco os mecanismos de mutação identificados: mudança na seqüência do aminoácido que altera a síntese ou função da proteína *CFTR*; introdução de um sinal de transcrição prematuro (por inserção, deleção ou pseudomutação) na expressão protéica; alteração de dois nucleotídeos iniciais ou dois finais, no sítio intron do aminoácido; desarranjo ou perda da função da ATP no domínio da membrana apical que forma o canal de cloro; criação de nova seqüência de aminoácido, que não ocorre no gene da FC original de alguns grupos étnicos (Kiesewetter et al., 1993; Gibson et al., 2003).

1.1.2 Incidência

É a doença genética recessiva mais comum em caucasianos, e nos EUA apresenta incidência na raça branca de 1:3.200 recém-nascidos; é menos comum nos afro-americanos (1:15.000) e nos asiático-americanos (1:31.000) (Rosenstein et al., 1998). Atualmente é considerada a segunda doença genética mais comum na Europa; com a miscigenação racial tornou-se conhecida entre outras populações (Botton et al., 2003).

No Brasil, segundo dados de natalidade colhidos no DataSus (2005), os números de nascidos vivos nos anos de 2001 e 2002 foram, respectivamente, de 3.115.474 e 3.059.402. No Estado do Rio de Janeiro, os números de nascidos vivos nos anos de 2001 e 2002 foram, respectivamente, de 242.360 e 232.232. Com esses dados calculam-

se, respectivamente, no Brasil e Rio de Janeiro, uma média de 441 e 34 casos novos de FC por ano.

1.1.3 Diagnóstico

O teste do suor é o padrão ouro para o diagnóstico da FC desde a primeira descrição em 1953, por Di Sant’Agnese e colaboradores. Níveis de cloro, sódio e potássio no suor estão aumentados como resultado da diminuição de reabsorção do cloro. O número e a estrutura das glândulas sudoríparas permanecem normais. A validade do teste depende da quantidade suficiente de suor, considerado positivo quando o nível de cloro está acima de 60 mmol/L, medido em duas ocasiões, separadamente (Botton et al., 2003). O teste é confirmado pela medida da concentração do íon cloro e sódio pela iontoforese da pilocarpina quantitativa. O suor deve ter um peso mínimo de 75 mg, coletado durante 30 minutos para assegurar uma taxa média de suor maior que 1 mg/m²/min. Na criança menor de três meses de idade a concentração dos íons maior que 40 mmol/L é altamente sugestiva de FC. Nas concentrações acima de 80mmol/L, outras doenças devem ser investigadas (Parrel et al., 1996). O teste do suor pode ser falso positivo em raras enfermidades, como na insuficiência adrenal não tratada, displasia ectodérmica, hipoparatiroidismo, hipotireoidismo, diabetes insípido nefrogênico, deficiência de glicose 6-fosfatase, síndrome nefrótica, doença de Von Gierke, fucosidose, colestase familiar, pseudo-hipoaldosteronismo, mucopolissacaridose e pan-hipopituitarismo (Ribeiro et al., 2002).

Até 1990 o diagnóstico de FC era baseado na presença de um ou mais fenótipos, ou história de FC na família, ou um teste de triagem neonatal positivo confirmado pelo teste de suor positivo, ou análise da mutação do gene que codifica a proteína *CFTR* (Gibson et al., 2003).

Atualmente, podemos também contar com a medida do potencial bioelétrico epitelial nasal *in vivo*, utilizando o estudo do transporte ativo dos íons cloro e sódio através do epitélio respiratório. Essa técnica pode ser utilizada em pacientes com horas de vida com auxílio de sedação. A presença de pólipos ou inflamação pode inviabilizar o método com resultados falso-negativos. Se a disfunção da proteína *CFTR* não pode ser demonstrada por nenhum destes métodos, o diagnóstico definitivo não pode ser confirmado e a decisão médica de monitorar ou tratar o paciente dependerá da apresentação clínica (Rosenstein et al., 1998).

Entretanto, 1% a 2% dos pacientes com FC apresenta concentração normal de eletrólitos no suor, considerados variantes de pouca expressão gênica com manifestações clínicas atípicas. Nesses casos recomenda-se determinar o genótipo *CFTR*. Embora essa forma da doença seja reconhecida nos Centros de Referência para tratamento, poucas publicações referem casos de FC com níveis de eletrólitos no suor normais e os pediatras em geral não estão alertados para esta situação (Silva Filho et al., 2003).

Em muitas partes do mundo, o diagnóstico de FC é obtido pelo programa de triagem neonatal. Os critérios para sua implantação foram estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, este programa foi implantado após a publicação da portaria 822 de 07/06/2001 no Diário Oficial da União (DOU). O diagnóstico neonatal da FC é sugerido pela elevação dos níveis do tripsinogênio imunorreativo no sangue e confirmado pela análise da mutação da proteína *CFTR* ou teste do suor. Entretanto, devido à baixa positividade deste teste não há um consenso sobre a sua realização. No Estado do Paraná, de 2001 a 2004 foram realizadas 456.982 triagens com positividade de 0,01%, e a incidência de 1: 9.520 nascidos vivos (Santos et al., 2005). Essa triagem é utilizada em famílias com historia pregressa de FC ou quando

na rotina da ultrassonografia pré-natal for detectada imagem sugestiva de obstrução íleo-meconial (Hammond et al.,1991).

Nos EUA, o diagnóstico de FC na maioria dos casos (71%) é estabelecido em torno de um ano e, em oito por cento dos casos, após os 10 anos de idade. Recentemente, o número de casos diagnosticados na idade adulta está aumentando. A confirmação ou exclusão é essencial para o início da intervenção terapêutica, aconselhamento genético, prognóstico e encaminhamento aos serviços especializados (Boucher, 1994). Em 2001, nos EUA, nove por cento dos pacientes foram diagnosticados pela triagem neonatal e quatro por cento no pré-natal. A maioria dos casos foi identificada com base em sintomas clínicos, dos quais 43,8% respiratórios, 24,4% deficiência de desenvolvimento e 18,5% por íleo-meconial (Gibson et al., 2003).

O diagnóstico de FC também pode ser considerado na ausência de sinais e sintomas específicos, quando há história de FC na família; neste caso a chance de apresentar a doença é de um para quatro familiares ou de 25% . Por outro lado, quando é mais distante o grau de parentesco, o risco em caucasianos é de 1:112, afro-americanos de 1:244 e em asiático-americanos de 1:352, o que justifica monitoramento e teste do suor (Rosenstein et al., 1998).

1.1.4 Alterações clínicas

A doença pulmonar e gastrintestinal são as apresentações mais frequentes da FC, porém outras alterações clínicas significativas têm sido descritas como a doença endócrina, incluindo diabetes e infertilidade (Greer et al., 2003).

1.1.4.1 Manifestações respiratórias

Na maioria da população com FC a presença e gravidade da infecção pulmonar crônica é o pior fator prognóstico de sobrevivência (Courtney et al., 2004; *European*

Cystic Fibrosis Consensus, 2005). Por isso, a doença pulmonar é responsável por mais de 80% da mortalidade por FC (Schulze et al., 2003).

O início e a intensidade das manifestações da doença pulmonar na FC são muito variáveis. No período neonatal, raramente aparecem sintomas respiratórios, embora lactentes menores de seis meses já apresentem tosse, taquipnéia, sibilos, aumento de esforço respiratório e hiperinsuflação pulmonar. Com a progressão da doença, o volume da secreção e a dispnéia aumentam, levando à dependência de oxigênio nos últimos estágios da doença. A frequência das exacerbações pulmonares e a permanente necessidade de terapia respiratória alteram substancialmente a qualidade de vida (Gibson et al., 2003).

Existem poucos estudos descrevendo o desenvolvimento do pulmão fetal e de recém nascidos com FC. Histologicamente, o pulmão e as glândulas mucosas estão normais ao nascimento. Após este período a presença de bactérias, fungos ou vírus nos espaços peribrônquicos e endobrônquicos está associada com intensa resposta neutrofílica. Alterações degenerativas teciduais tornam-se mais evidentes com presença de secreção mucopurulenta nos bronquíolos, de interleucina-8 e de elastase-neutrofílica. Sobrevém, a seguir, a proteólise do tecido respiratório de revestimento, dilatação das vias aéreas, bronquectasias, atelectasias e pneumonias. E, mais tarde, o quadro evolui para hipertrofia da circulação brônquica, formação de cistos e hipertensão pulmonar (Khan et al., 1995).

Nos pacientes com FC existe uma grande suscetibilidade à colonização e à infecção endobrônquica por bactérias específicas. Nos primeiros anos de vida, a bactéria mais comum é o *Staphylococcus aureus*. Até um ano de vida o *Haemophilus influenzae* ainda é a bactéria mais isolada de culturas das vias aéreas inferiores. Na primeira década de vida, como sinal característico da doença aparece a colonização

pela *Pseudomonas aeruginosa* (*PA*), sendo praticamente impossível sua erradicação definitiva relacionada com a progressão da doença pulmonar. Outras bactérias que podem colonizar o trato respiratório são *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Stenotrophomonas maltophilia* (Grisi & Escobar, 2000; Botton et al., 2003).

Define-se como critério de infecção crônica a presença de pelo menos três culturas positivas por ano, em intervalos de quatro meses, ou pelo menos 50% de culturas positivas por ano; do contrário, são consideradas colonizações transitórias (Jacques et al., 1998).

A caracterização da flora microbiana respiratória pode ser de auxílio diagnóstico na evolução de pacientes, sobretudo com sintomatologia atípica de FC. A presença de *PA*, fenótipo mucóide no lavado broncoalveolar, secreção catarral, cultura de orofaringe e aspirado sinusal persistente, é sugestivo de FC. A colonização por tempo prolongado pelo *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae* e *Burkholderia cepacia* (*BC*), embora presente em muitas outras condições, também ajuda no diagnóstico da FC (Rosenstein et al., 1998).

São freqüentes as infecções polimicrobianas e atípicas nos fibrocísticos. As bactérias mais comumente isoladas são a *PA*, o *Staphylococcus aureus*, a *BC*, a *Stenotrophomonas maltophilia*, a *Achromobacter xylosoxidans* e a *Pandorea apista*. O *Aspergillus fumigatus* e a *Cândida albicans* são freqüentemente isolados na cultura de escarro na FC. O uso freqüente de antibióticos nesses pacientes enseja o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Algumas bactérias são transmitidas por infecção-cruzada entre pacientes nos centros de referência em FC por contaminação pessoa-para-pessoa, durante atividades sociais, de campo e exercícios físicos em grupo (Kerem et al., 2005).

Para Gibson e colaboradores (2003), somente a infecção por *Staphylococcus aureus* pode ser causada por baixa imunidade individual na FC. Todas as outras bactérias devem ser consideradas oportunistas. O *Aspergillus fumigatus*, isolado em mais de 25% dos casos de FC, geralmente não é patogênico. A aspergilose broncopulmonar alérgica, com prevalência de dois a oito por cento, é uma consequência da exposição aos esporos e hifas, sobretudo no paciente com atopia, induzindo a produção de IgE específica, aumento do CD4 e resposta das células Th2 ao *Aspergillus fumigatus*.

Outras bactérias isoladas na infecção pela FC com frequência crescente são as *Mycobacterium*. As infecções pela *Mycobacterium avis* complexo (72%) e pela *Mycobacterium abscessus* (16%) devem ser suspeitadas na presença de múltiplas culturas positivas; ou, uma cultura positiva, mas associada com exacerbação pulmonar não controlada pela terapia antibiótica convencional; e/ou, tomografia pulmonar demonstrando nódulos pulmonares periféricos; e/ou, biópsia de mucosa demonstrando doença granulomatosa (Olivier et al., 2003).

Desde 1970, a bactéria *BC* tornou-se o mais sério e agravante problema de colonização crônica respiratória. A colonização pela *BC*, aumentou a morbidade e mortalidade dos pacientes com FC, apresentando três evoluções clínicas descritas: rápida deterioração fatal; progressiva deterioração por muitos meses com febre recorrente e perda de peso; e, portador crônico de *BC*, algumas vezes associados com *PA*, assintomáticos ou formas atípicas transitórias. A associação de *BC-PA* apresenta tendência para aumento da deterioração da função pulmonar devido a um sinergismo de fatores de virulência. A *PA* incide na faixa etária mais jovem, o que pode indicar nos pacientes mais velhos uma forma de doença respiratória avançada pela *BC*, facilitada

por lesões inflamatórias brônquicas causadas pela PA (Jacques et al., 1998; Lipuma et al., 2001).

Como prova da função pulmonar a espirometria é o principal método de avaliação em pacientes com FC maiores que cinco anos de idade, que classifica a gravidade dos distúrbios ventilatórios obstrutivos e restritivos e, podem documentar a progressão ou regressão de obstrução respiratória, exacerbações pulmonares e resposta à fisioterapia. Um dos indicadores mais utilizados na espirometria é a medida do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), que quando alterado evidencia a ocorrência de espessamento mucocatarral, edema de parede respiratória, inflamação e aumento de secreções (Gibson et al., 2003). O comprometimento da função pulmonar de acordo com o VEF_1 é considerado grave (menor ou igual a 40%), moderado (41 a 59%) e leve (igual ou maior a 60%) (Dia et al., 2000).

Outro teste de função pulmonar utiliza o manômetro eletrônico, que mede a pressão inspiratória máxima (PIM) e pressão inspiratória máxima sustentada (PIMs) (Ionescu et al., 2003).

Os fatores que contribuem para comprometimento da função pulmonar são: declínio do estado nutricional, *diabetes mellitus*, colonização pela PA e BC, e a frequência das exacerbações pulmonares. Outros fatores, como genótipo e insuficiência pancreática, apresentam menor contribuição. O paciente pode permanecer estável por muitos anos e, então, desencadear períodos de rápido declínio da função pulmonar (Hecker & Aris, 2004).

1.1.4.2 Insuficiência pancreática

A insuficiência pancreática ocorre em aproximadamente 85% a 90% dos pacientes produzindo pequeno volume de suco pancreático, pobre em enzimas e bicarbonato de sódio (Grisi & Escobar, 2000; Botton et al., 2003).

Os sinais e sintomas de má absorção se tornam evidentes quando mais de 98% da capacidade exócrina do pâncreas está perdida. Vários testes para medida da função pancreática, diretos ou indiretos, podem ser utilizados. O tripsinogênio sérico, como teste indireto, deve ser utilizado somente após os sete a oito anos de idade. Entre os testes indiretos, a análise da gordura fecal, descrito por *Van de Kamer* em 1949, com coleta mínima de 72 horas é o mais amplamente utilizado (Rosenstein et al., 1998; Ribeiro et al., 2002). Os testes diretos são altamente específicos e capazes de avaliar as funções pancreáticas, identificando aspectos do fluido e secreção. O teste direto por tubagem da estimulação secretina-colecistocinina é o padrão ouro, mas tem as inconveniências de ser invasivo e de alto custo. Testes indiretos por dosagem das enzimas séricas amilase e lipase e da elastase-1 pancreática fecal também podem ser usados (Kerem et al., 2005).

A avaliação da função pancreática exócrina é um procedimento prioritário na reposição enzimática. A dose recomendada de reposição de enzima pancreática deve ser suficiente para a absorção da gordura ingerida e manter a excreção de gordura fecal abaixo de 5g/dia. Botton e colaboradores (2003), preconizam a dose máxima de 10000 UI/kg/dia em crianças e 250000 UI/dia em adultos. Excesso na dose diária de enzima pancreática pode ocasionar estenose de colo intestinal.

A pancreatite pode ocorrer de forma recorrente nos pacientes com insuficiência pancreática. Apresenta-se com elevação da amilase sérica e o pâncreas difusamente aumentado no ultra-som ou tomografia computadorizada. Os episódios de pancreatite cessam quando a função pancreática se extingue (Grisi & Escobar, 2000).

1.1.4.3 Estado nutricional

O impacto adverso da doença fibrocística no estado nutricional é bem reconhecido. Vários estudos têm identificado a relação entre má-nutrição, mortalidade e

alteração do metabolismo energético, entre os quais, o de Johnson e colaboradores (2006).

O estado nutricional adequado e o desenvolvimento da criança e do adolescente seguindo o seu potencial genético, dependem do equilíbrio do balanço energético entre a ingestão e o gasto com metabolismo basal, crescimento e perdas (Marin et al., 2004).

Na FC, a instabilidade no gasto energético total diário pode ser o maior determinante de desnutrição e dos distúrbios do crescimento. As alterações no metabolismo energético podem ter várias causas: baixa ingestão energética, diminuição de absorção de energia e aumento do gasto energético (Johnson et al., 2006).

As principais causas de perdas energéticas na FC são a má digestão e absorção intestinais, acarretando perda de gordura fecal em decorrência, principalmente, da insuficiência pancreática exócrina (Adde et al., 1997; Zemel et al., 2000). Outras causas de perdas energéticas incluem distúrbio do metabolismo e excreção hepatobiliar, refluxo gastroesofágico e no diabetes, menos comum, pela calciúria e glicosúria (Soejima & Landing, 1986; Sinaasappel et al., 2002; Walkowiak & Przyslawski, 2003).

A redução da ingestão protéico-energética ocorre devido a múltiplas causas na FC, entre as quais: anorexia induzida pela liberação das citocinas na infecção e inflamação pulmonar aguda e crônica; aumento da secreção pulmonar e dispnéia; depressão emocional; caquexia; diminuição do paladar por falta de zinco; e pela iatrogenia, quando existe restrição lipídica na alimentação (Adde et al., 1997).

O gasto energético basal pode estar aumentado em crianças com FC, devido à inflamação pulmonar pela liberação das citocinas, que aumentam os níveis séricos de catecolaminas com conseqüente lipólise, alteração da composição corporal e perda de tecido muscular (Elborn et al., 1993; Koletzko et al., 2001; Courtney et al., 2004). No *diabetes mellitus* relacionado com a FC, a deficiência de insulina pode promover

balanço protéico negativo, acelerar o catabolismo crônico característico na FC e aumentar o gasto energético (Moran et al., 1999).

A outra explicação para o aumento do gasto energético basal na FC seria o defeito intrínseco no metabolismo energético pelo maior consumo de adenosina-trifosfato (ATP) (Allen et al., 2003). O gasto energético total é de 25 a 27% maior em comparação ao paciente saudável (Marin et al., 2004).

A desnutrição está associada à colonização e deterioração pulmonar em longo prazo e relaciona-se com a redução da massa livre de gordura, perda da musculatura esquelética respiratória, depressão do sistema imunológico e aumento do gasto energético. É o ciclo vicioso entre desnutrição e infecção na FC. Por isso, o estado nutricional é fundamental no prognóstico de pacientes com FC (Pencharz & Durie, 2000; Wood et al., 2001).

A análise da composição corporal pela massa livre de gordura fornece mais informações de complicações sistêmicas na FC em comparação aos índices antropométricos. A alteração da composição corporal já aparece no início da vida. A perda de massa muscular é associada com a gravidade da doença pulmonar, perda da função muscular respiratória e aumento da gravidade das infecções sistêmicas (Ionescu et al., 2003).

Os pacientes com FC apresentam aumento do estresse oxidativo e deficiência de vitaminas antioxidantes explicado pela ativação constante da imunidade e consumo permanente de vitaminas lipossolúveis, predispondo para os danos celulares e agravamento do estado de saúde (Wood et al., 2001).

1.1.4.4 Outras manifestações clínicas

A azoospermia é um dos fenótipos mais comuns na fase pós-puberal no paciente com FC e pode estar presente em 98% dos casos homocigotos ou heterocigotos para a

mutação 3849+10kb C→T; ela ocorre na maioria dos pacientes pela ausência ou disfunção dos vasos deferentes (Kerem et al., 2005). Por isso, virtualmente todos os homens com FC são inférteis. A avaliação dos pacientes deve incluir exame urológico periódico, análise do sêmem, estudo ultra-sonográfico da estrutura urogenital e até exploração escrotal (Rosenstein et al., 1998). A ultra-sonografia dos canais deferentes pode auxiliar no diagnóstico da FC nos casos duvidosos ou atípicos. Ao contrário do déficit de esteróides sexuais, a azoospermia no paciente com FC não tem relação com perda óssea (Kerem et al., 2005).

Aproximadamente 10% a 25% dos pacientes com disfunção exócrina pancreática desenvolvem *diabetes mellitus* (disfunção endócrina do pâncreas) relacionada com a FC, causada pela insulinoopenia. Sua prevalência aumenta significativamente com a idade, reduz a sobrevida e deteriora mais rápido o estado nutricional, independente da função pulmonar (Moran et al., 1999). A patogênese é explicada pelo desarranjo da arquitetura das ilhotas devido à fibrose e infiltração gordurosa do pâncreas (Soejima & Landing, 1986). Outros fatores podem influenciar a intolerância à glicose, entre os quais se destacam: a desnutrição, infecções agudas e crônicas, gasto energético excessivo, deficiência de glucagon e zinco, crescimento bacteriano exagerado, disfunção hepática e nutrição enteral (Sinaasappel et al., 2002).

A avaliação periódica do metabolismo da glicose deve ser incluída na rotina da FC acima de dez anos de idade com insuficiência pancreática. O teste de tolerância oral à glicose é padrão ouro para o diagnóstico de *diabetes mellitus* relacionado com a FC (Kerem et al., 2005).

Nos meses de verão ou durante episódios de febre, o diagnóstico de FC deve ser suspeitado frente a uma criança sem perdas gastrintestinais suficientes, que justifiquem o quadro de desidratação com hiponatremia, hipocalcemia e hipocloremia. Além do

cloro, nesses casos, pode ocorrer perda excessiva pelo suor de sódio e potássio (Grisi & Escobar, 2000).

Aproximadamente 2% dos pacientes apresentam um fenótipo atípico com apenas doença sino-pulmonar, desequilíbrio eletrolítico, pancreatite, doença hepática, sinusite, azoospermia com teste de suor duvidoso. Nos últimos anos, a introdução do estudo genético para detectar as mutações da FC e a medida do potencial bioelétrico transepitelial têm expandido a possibilidade diagnóstica desses pacientes (Rosenstein et al., 1998).

1.2 Doença Mineral Óssea

A doença mineral óssea foi relatada pela primeira vez em 1979. A partir daí, recebeu lenta e progressiva atenção por parte dos pacientes, familiares, clínicos e pesquisadores. Graças a esse interesse, providências têm sido tomadas para o seu efetivo controle com auxílio da tecnologia nutricional e farmacêutica. A maioria dos pacientes adultos, atendidos nos Centros de Referência para FC, apresenta significativa deficiência na mineralização óssea e alto risco de fraturas aos mínimos (leve ou espontâneo) traumas das vértebras e das costelas (Conway et al., 2000; Hecker & Aris, 2004). Segundo Ujhelyi e colaboradores (2004), em crianças, adolescentes e adultos jovens também é observada a diminuição da DMO.

1.2.1 Mineralização na doença óssea

A mineralização óssea se inicia na vida fetal, é gradual durante a infância e acelerada na adolescência até atingir a maturidade sexual, quando alcança 90% da massa óssea do adulto. O pico de massa óssea é o ganho da DMO até o final da segunda década de vida, sendo 50% a partir do estirão do crescimento, 25% dela adquirida durante os dois anos que coincidem com o pico de velocidade da estatura e os 15%

restantes até o final da puberdade (Gong & Heald, 1994; Martkovic et al., 1994; Campos et al., 2003).

Um atraso de 6-12 meses da idade óssea resulta em relativa desmineralização óssea e aumento do risco de fraturas no período da puberdade (Bachrach, 2001; Silva et al., 2004). O osso pode ser longo, curto ou plano e é formado por tecido conjuntivo especial, classificado como compacto ou cortical e esponjoso ou trabecular. O que diferencia esses tipos não é somente a composição celular, mineral e protéica, compacta ou esponjosa. O elemento que estabelece a diferença é uma estrutura microscópica, a trabécula. No osso compacto as trabéculas se dispõem paralelas, no trabecular a disposição é entrecruzada. Nos ossos compactos a irrigação dos osteócitos é compreensivelmente mais difícil. Como o espaço entre as trabéculas impede a disposição de capilares em pontos compactos, o osso desenvolve estruturas, que formam os chamados sistemas de *Havers*, ou seja, um canal central com vênulas, arteríolas e vasos linfáticos, que se ligam ao periósteo por ligações perpendiculares, os canais de *Volkman*. A formação do osso ou osteogênese é gerada pelos osteoblastos e a reabsorção óssea resulta da destruição causada pelos osteoclastos. Estas células lesam áreas do osso sem osteoblastos e dissolvem a substância cimentada por ação de enzimas. A remodelação do osso é um processo contínuo (Boucher, 1998).

O tecido ósseo, portanto, é formado de células (osteoblastos e osteoclastos), minerais (cálcio e fósforo) e matriz orgânica (proteínas colágenas e não-colágenas). Os osteoblastos sintetizam e mineralizam a matriz protéica com cristais de hidroxiapatita, e os osteoclastos fazem a reabsorção óssea. O osso trabecular está presente nas vértebras, crânio, pélvis e na porção distal do rádio; o cortical predomina nos ossos longos, colo do fêmur e parte do rádio. Na infância, a formação óssea excede a reabsorção e a remodelação apresenta duas fases de crescimento: nos dois primeiros anos de vida e

durante a adolescência (Campos et al., 2003). Greer e colaboradores (2003), ao estudarem a complementaridade das atividades de osteoblastos e osteoclastos concluíram que pacientes com FC apresentam um padrão de mudança celular óssea incomum e complexo e o osso trabecular, sendo o que apresenta maior metabolismo, é também onde ocorre com maior frequência as alterações da massa óssea.

Os fatores que interferem na formação óssea são considerados intrínsecos e extrínsecos. Os intrínsecos incluem fatores hereditários (responsáveis por 80% do pico final da massa óssea), sexo, raça e fatores hormonais, entre os quais hormônios de crescimento, fator de crescimento dependente de insulina-1 (IGF1), estrógeno e testosterona. Os extrínsecos estão relacionados aos aspectos nutricionais, fatores mecânicos, doenças crônicas e uso de medicamentos (Campos et al., 2003).

Alguns marcadores têm sido propostos para monitoramento da formação óssea e reabsorção óssea. Os marcadores de formação óssea incluem a fosfatase alcalina específica do osso (FAL-O), uma enzima produzida somente pelos osteoblastos, primordial na mineralização, a osteocalcina (OC) ou proteína não-colágena osteo-ácido γ -carboxiglutâmica, secretada na matriz óssea também pelos osteoblastos, apresentando níveis séricos elevados nas faixas etárias de intensa mineralização óssea e o propeptídeo-procolágeno tipo I, liberado da molécula do colágeno tipo 1 antes de sua incorporação às fibras de colágeno da matriz. Os marcadores de reabsorção óssea são produtos de degradação do colágeno tipo 1 e incluem o N-telopeptídeo-colágeno tipo I (NTx) e o C-telopeptídeo-colágeno tipo I (CTx), refletindo um aumento da reabsorção óssea. A piridolina e a deoxipiridinolina (DPD), também presentes no colágeno tipo 1, são liberados durante a reabsorção óssea e encontrados na urina; são mais sensíveis que a hidroxiprolina, o clássico marcador urinário de reabsorção óssea (Campos et al., 2003).

Os pacientes com FC na fase puberal apresentam redução dos níveis de OC, da FAL-O e do propeptídeo-procolágeno tipo I, o que sugere diminuição da taxa de formação óssea. Esses marcadores quando presentes evidenciam o *turnover* ósseo insuficiente e redução da massa óssea do esqueleto total na FC. A agressão ao tecido ósseo em desenvolvimento resulta em desmineralização e desorganização do processo de maturação normal (Baroncelli et al., 1996). Este fato foi confirmado em um estudo realizado durante a autópsia de pacientes com FC, que evidenciou desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea, com redução do número e atividade de osteoblastos, e aumento na atividade dos osteoclastos (Botton et al., 2003).

A gravidade da deficiência mineral óssea varia da osteopenia (baixa DMO por idade) à osteoporose (deficiência profunda mineral óssea com desarranjo interno na arquitetura das trabéculas) (Bhudhikanok et al., 1996; Bachrach, 2001; Brousse et al., 2001).

1.2.2 Fisiopatogenia da doença óssea

A manutenção da massa óssea depende dos fatores: ingestão de cálcio, estado nutricional, absorção de vitamina D, exposição solar e atividade física (Buntain et al., 2006).

Na FC, apesar da doença óssea incidir numa população ainda jovem, a osteoporose reflete sua precocidade e vulnerabilidade a outros fatores de risco como retardo da puberdade, doença pulmonar, insuficiência pancreática e uso de corticóide (Sood et al., 2001). (Figura 1)

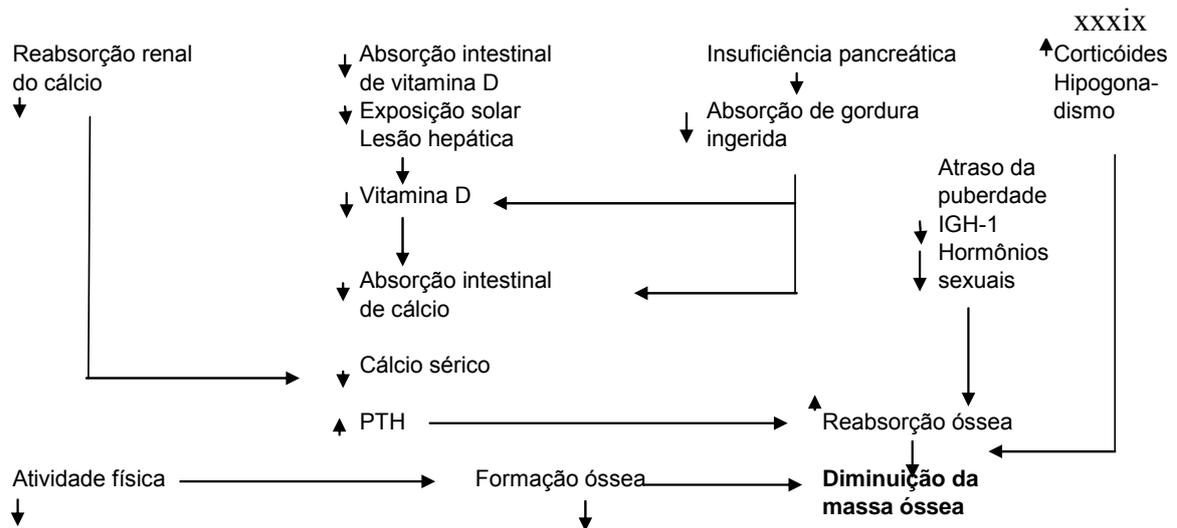


Figura 1- Fatores que interferem na manutenção da massa óssea.

1.2.2.1 Doença pulmonar

A doença pulmonar é o principal fator de risco porque a inflamação crônica do trato respiratório está associada com o aumento da produção das citocinas pró-inflamatórias pelas células epiteliais das vias aéreas, macrófagos e neutrófilos. A inflamação ativa o fator nuclear κ -B (FN κ -B), que é responsável pela produção das citocinas intracelulares (Brousse et al., 2001; Buntain et al., 2004).

A liberação das citocinas sistêmicas influencia na remodelação óssea. A interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral- α (*TNF- α*) estimulam os osteoblastos a produzir citocinas ativadoras dos osteoclastos, enquanto a IL-6 promove a diferenciação das células precursoras de osteoblastos inibindo a formação óssea. Estas interleucinas também diminuem os níveis de OC e do IGF-1 e suas proteínas transportadoras (Campos et al., 2003). A IL-11 e, outros fatores como as prostaglandinas E², o calcitriol, o hormônio paratireóide, a proteína relacionada à paratireóide e o fator de crescimento endotelial vascular também estimulam a reabsorção óssea (Hecker & Aris, 2004). (Figura 2)

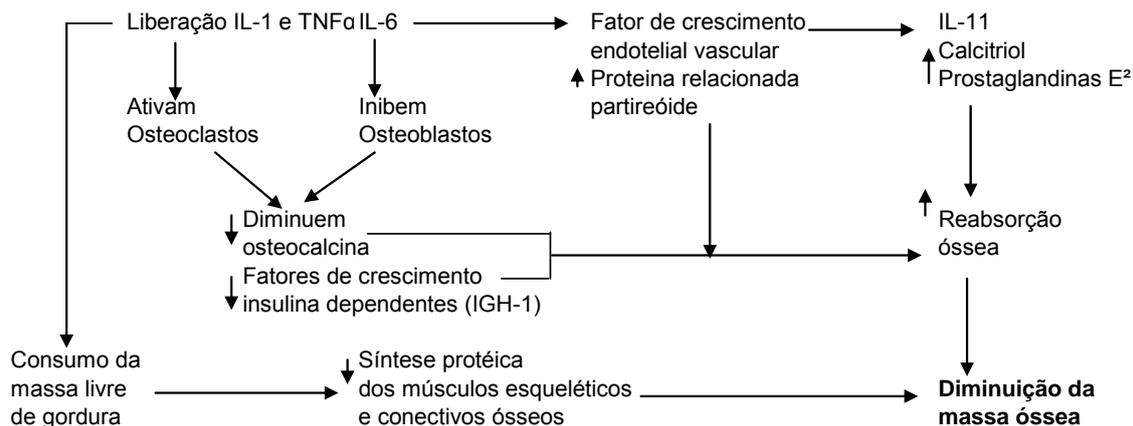


Figura 2- Mediadores inflamatórios que interferem na formação óssea.

Na circulação sistêmica as interleucinas e o *TNF-α* alteram o metabolismo intermediário, com aumento do gasto energético basal e estímulo da lipólise causando anorexia e perda de peso (Gronowitz et al., 2003).

A IL-10, receptor IL-1 e o receptor do *TNF-α* são citocinas antiinflamatórias reguladas pelas células da parede das vias aéreas. A principal ação da IL-10 é o aumento e síntese do inibidor do FNk-B, reduzindo a produção das citocinas pró-inflamatórias. Esse avanço do conhecimento ao nível celular das citocinas aumentou o uso de antiinflamatórios no tratamento da FC (Barnes & Karin, 1997).

A resposta inflamatória também aumenta os níveis circulatórios de proteína-C reativa, *TNF-α* e complexo-elastase que exacerbam o catabolismo, contribuindo para o aparecimento da caquexia, hiperglobulinemia e osteopenia (Courtney et al., 2004). (Figura 3)

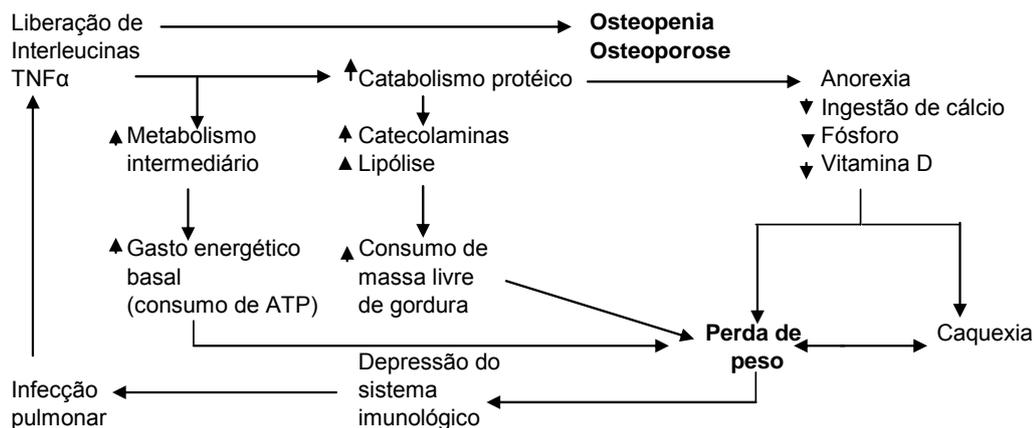


Figura 3- Mediadores inflamatórios que interferem na redução do peso corporal.

Para Gibson e colaboradores (2003), os mediadores inflamatórios do pulmão incluem também a IL-8 e leucotrieno B4. A IL-8 é produzida pela estimulação das células epiteliais respiratórias, neutrófilos e macrófagos da parede respiratória; a IL-1 pode influenciar a produção da IL-8; e o TNF α estimula processos secretores e oxidativos. A ativação dos neutrófilos desempenha efeito primário na patogênese da doença pulmonar, que libera maciçamente elastases e proteases, inibindo a ação de defesa como a α -1 antitripsina e a secreção de leucócitos inibidores da protease, aumentando a viscosidade das secreções endobrônquicas e reduzindo o movimento mucociliar. (Figura 4)

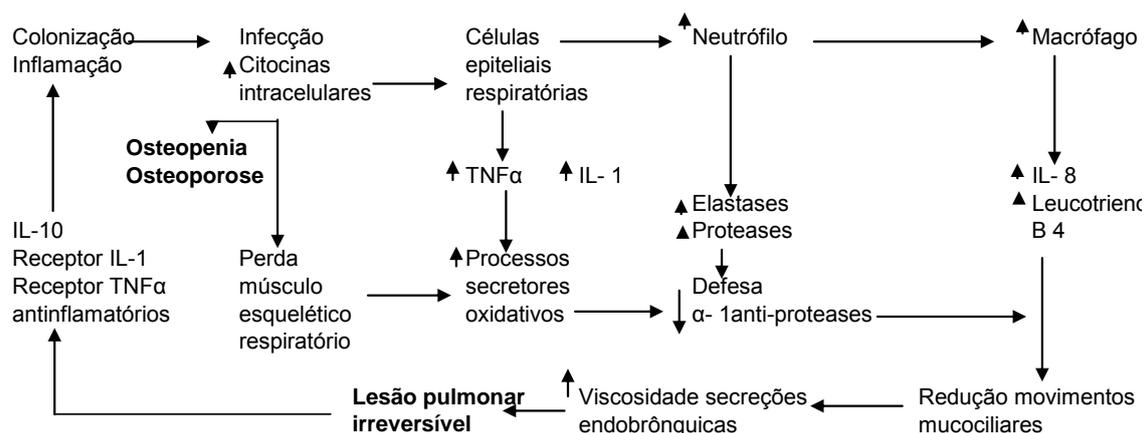


Figura 4- Mediadores inflamatórios na lesão pulmonar

Aproximadamente 85% da composição do esqueleto consistem de osso cortical que é controlado pelos hormônios osteotróficos, incluindo hormônio do crescimento, paratormônio e 1,25-dihidroxitamina D. Em contraste, aproximadamente 65% da coluna lombar são formados de osso trabecular e somente 35% de cortical. O osso trabecular é mais vulnerável aos corticóides e às citocinas inflamatórias (Buntain et al., 2006).

A reabsorção óssea aumenta em pacientes com exacerbação da infecção pulmonar e está associada também com a inatividade e repouso ao leito (Greer et al., 2003).

1.2.2.2 Desnutrição

A desnutrição é outro fator de risco permanente para osteoporose, mesmo na ausência de doença pulmonar crônica (Brousse et al., 2001).

A baixa ingestão de nutrientes como cálcio, cobre, zinco e vitamina D diminui a mineralização óssea, tanto na criança saudável como na cronicamente doente. A desnutrição pode alterar o pico de massa óssea e o estirão do crescimento, características no adolescente com FC (Campos et al., 2003; Abrams & O'Brien, 2004).

A deficiência de ácidos graxos essenciais encontrados na FC foi atribuída à má digestão, à má absorção lipídica e ao aumento da β -oxidação dos ácidos graxos

essenciais polinsaturados. Mais recentemente, verificou-se a relação entre FC e a diminuição da incorporação do ácido linolêico aos fosfolipídios da membrana celular. A redução dos níveis séricos do ácido linolêico e do ácido docosahexanóico é compensado pela ativação do ácido eicosapentanóico, inibidores da liberação do leucotrieno B-4 pelos neutrófilos, das interleucinas e do TNF α responsáveis pela inflamação e o aparecimento precoce da doença pulmonar na FC (De Vizia et al., 2003; Freedman et al., 2004). A suplementação de ômega-3 restaura a deficiência de ácidos graxos essenciais nos fosfolipídios das membranas celulares, reduz os níveis de triglicerídios por inibição da elastase, de imunoglobulina G e de outros mediadores inflamatórios (TNF α e IL-1) (Endres et al., 1989).

1.2.2.3 Deficiência de vitaminas D e K

A insuficiência pancreática resulta em má absorção das vitaminas lipossolúveis (Frangolias et al., 2003; Gronowitz et al., 2003).

Em crianças pré-púberes com FC, a hipovitaminose D foi relacionada com a osteopenia e atraso na maturação óssea (Hanly et al., 1985).

A pouca aderência à reposição enzimática e ingestão dietética inadequada podem explicar a diminuição da massa óssea, mesmo naqueles suplementados com vitamina D e cálcio acima de 400 UI e 1500 mg, respectivamente (Hanly et al., 1985; Botton et al., 2003).

A carência de vitamina D também é muito freqüente nas inflamações respiratórias crônicas, sobretudo em condições de baixa exposição solar e má-nutrição, alterando a massa óssea em todas as faixas etárias. Ela eleva o hormônio da paratireóide, que por sua vez acelera o colapso e o declínio na formação e na DMO (Borowitz et al., 2002; Sinaasappel et al., 2002; Hecker & Aris, 2004).

A vitamina D está envolvida no metabolismo do cálcio, fósforo e na mineralização óssea, sendo necessário até 10 µg diários nos períodos de maior velocidade de crescimento (Yattes et al., 1998).

A DMO é alterada em pacientes com concentração sérica de vitamina D menor que 18 ng/ml (Gronovitz et al., 2003). O nível sérico de vitamina D pode variar amplamente, talvez porque dependa da ingestão, da exposição solar e das estações do ano (Botton et al., 2003).

O estoque de vitamina D é essencial para o crescimento ósseo. Entretanto, na FC, pela dificuldade da absorção dietética, o mesmo encontra-se prejudicado. A vitamina D é convertida no fígado em 25-hidroxitamina D³ por ação da 1 α -hidroxilase e transformada no rim na forma ativa (1,25-dihidroxitamina (OH)² D³, que é a responsável pela homeostase do cálcio (Hecker & Aris, 2004). Níveis baixos de 1,25-(OH)²D³ foram encontrados em pacientes com FC, sugerindo que a 1 α -hidroxilase renal pode ser influenciada pela proteína *CFTR* (Greer et al., 2003).

A deficiência de vitamina K é encontrada no paciente que não recebe suplementação diária de vitaminas lipossolúveis. Ela é responsável pela carboxilação dos resíduos glutâmicos das proteínas séricas incluindo a osteocalcina, a maior proteína óssea não-colágena que apresenta alta afinidade pelo cálcio livre, aumentando sua biodisponibilidade. Por isso sua deficiência se associa com baixa DMO e ao risco aumentado de fraturas (De Schepper et al., 1993; Boucher, 1998).

1.2.2.4 Metabolismo do cálcio

O cálcio é o principal responsável pela estrutura óssea contribuindo com 32,2% do conteúdo mineral. O comprometimento da sua absorção pode contribuir para a fisiopatogenia da doença óssea. O hormônio da paratireóide (PTH), a 25(OH) vitamina

D³ e a 1,25 (OH)₂ vitamina D³ são os principais responsáveis pela homeostase do cálcio (Schulze et al., 2003).

A absorção intestinal de cálcio aumenta de 30 a 39% em adolescentes e a excreção fecal diminui para aumentar sua oferta. A excreção intestinal, portanto, é a soma de cálcio ingerido, não absorvido, com o cálcio endógeno secretado pelo intestino (Abrams & O'Brien, 2004).

As interleucinas induzem à anorexia, diminuindo a ingestão e a absorção de nutrientes fundamentais na formação óssea, como o cálcio e a vitamina D, ao promoverem o aumento do catabolismo (Campos et al., 2003). A progressão do comprometimento intestinal pela perda da integridade tecidual na FC também diminui a absorção do cálcio (Baroncelli et al., 1997; Abrams & O'Brien, 2004). Portanto, o comprometimento do cálcio para o metabolismo ósseo não fica prejudicado somente pela absorção, mas também pelas taxas de ingestão e por sua excreção.

Na FC todos os tecidos dos órgãos afetados expressam a função anormal da condutância iônica e perdas de sódio e, cloro especialmente pela pele (Boucher, 1998). Existe estreita ligação do cálcio com a perda de sódio na urina. A quantidade de sódio urinário excretado é o fator determinante na excreção do cálcio urinário em adolescentes. Para cada 2300 mg de sódio excretado há uma perda de 80 mg de cálcio urinário (Bachrach, 2001).

Na FC as perdas do cálcio endógeno fecal somadas às perdas do cálcio não absorvido limitam a sua biodisponibilidade na formação mineral óssea (Schulze et al., 2003).

Nos pacientes com FC e insuficiência pancreática, a absorção de cálcio é baixa quando não há reposição enzimática. Entretanto, apesar das modernas preparações enzimáticas absorverem a gordura ingerida, não ocorre o *catch-up* do cálcio. Daí a

importância da ingestão diária recomendada de cálcio para portadores de FC de 600 a 900 mg, sugerindo que a diminuição da DMO está relacionada à baixa oferta de cálcio e dificuldades na sua absorção (Bachrach, 2001; Botton et al., 2003).

A corticoterapia oral utilizada na FC suprime a formação óssea e ativa a reabsorção, diminui a entrada de cálcio pelo trato gastrointestinal e aumenta sua perda urinária (Balfour-Lynn, 2002).

1.2.3 Outros fatores ligados à doença óssea

1.2.3.1 Genética

Fatores genéticos podem também estar envolvidos na patogênese da doença óssea. Por isso, em pacientes com história familiar de osteoporose, deve ser realizada medida periódica da DMO (Kerem et al., 2005). Ujhelyi e colaboradores (2004), encontraram relação significativa entre as alterações da DMO em pacientes bem nutridos com FC e a DMO das mães transmissoras do gene mutante que codifica a proteína *CFTR*.

1.2.3.2 Atividade física

A condição física é um fator de prognóstico da doença mineral óssea, pois a atividade física melhora a função e a força muscular com reflexo na prevenção e manutenção da saúde óssea e também auxilia na preservação e melhora do condicionamento aeróbico, essenciais na reabilitação pulmonar (Campos et al., 2003; Abrams & O'Brien, 2004).

O paciente com FC geralmente é sedentário e dois programas podem ser utilizados para intensificar o condicionamento físico: o treinamento aeróbico e o treinamento de resistência. O primeiro, melhora a função cardiovascular, enquanto o segundo acrescenta força muscular. Ambos os programas têm a vantagem de melhorar a qualidade da vida diária em crianças e adolescentes com FC (Selvadurai et al., 2002;

Kerem et al., 2005). Por isso, o estilo de vida durante a infância, com hábito da prática da atividade física na criança com FC, pode influenciar o pico de massa óssea anos mais tarde e durante a fase crítica da puberdade (Frangolias et al., 2003).

1.2.3.3 Diabetes mellitus

A redução da massa óssea não está relacionada somente à gravidade ou à duração do *diabetes mellitus* relacionado com a FC, mas também, como no diabetes juvenil insulino-dependente, à acidose metabólica intermitente, que estimula a reabsorção óssea e aumenta a excreção urinária de cálcio (Soejima & Landing, 1986).

1.2.3.4 Atraso da puberdade

O atraso da puberdade foi descrito há aproximadamente vinte anos em pacientes com FC. Mulheres com FC e com disfunção gonadal (amenorréia ou oligomenorréia) e homens com baixo nível sérico de testosterona, apresentam diminuição da massa óssea em comparação aos pacientes com função gonadal normal (Bhudhikanok et al., 1996).

Durante a puberdade, dois eventos ocorrem quase simultaneamente, o estirão de crescimento, caracterizado por incremento substancial da estatura e o pico de massa óssea. Ambas as situações são mediadas pela produção hormonal, incluindo os marcadores bioquímicos de formação óssea, relacionados ao IGF-1 (Silva et al., 2004).

Os hormônios sexuais estão reduzidos em adolescentes com FC de ambos os sexos, o que interfere no alcance do pico de massa óssea, pela velocidade de crescimento somático insuficiente na puberdade. Conseqüentemente, o hipogonadismo na FC pode potencializar a perda óssea na idade adulta. O atraso da puberdade e o hipogonadismo estão relacionados com a diminuição da DMO (Hecker & Aris, 2004).

As taxas normais de gonadotrofina em pacientes com nível diminuído dos hormônios sexuais podem indicar que a disfunção hipotalâmica na doença crônica,

como a FC, exerça influência na redução da biossíntese desses hormônios (Hecker & Aris, 2004).

1.2.3.5 Corticoterapia

Aproximadamente 40% dos pacientes recebem corticoterapia (oral ou inalada) para melhora da função pulmonar (Aris et al., 1996). Entretanto, o tempo e via de administração, dose e uso contínuo levam aos múltiplos efeitos colaterais, como o retardo do crescimento e atraso da puberdade, interrompendo o ganho de massa óssea. O uso oral está associado com baixa DMO, maior número de fraturas vertebrais e baixo nível de OC sérica (Shane et al., 1996).

No uso da corticoterapia inalada, mesmo em altas doses, são mínimas as evidências de significativo efeito na DMO e fraturas. A budesonida inalada no tratamento da criança asmática não afeta a DMO (Abrams & O'Brien, 2004). Contudo, existe consenso de potenciais efeitos colaterais quando prescrito em altas doses, sobretudo no crescimento do esqueleto (Balfour-Lynn, 2002).

Os corticóides também diminuem a absorção de cálcio com aumento da sua excreção renal, levando ao hiperparatireoidismo secundário, o que resulta em maior reabsorção óssea (Campos et al., 2003).

1.2.3.6 Exposição ao sol

A inadequada exposição solar pode ser considerada importante fator de aumento da doença óssea. Os efeitos da exposição ao sol nas atividades ao ar livre sobre o metabolismo da vitamina D diminuem o risco da osteopenia em adolescentes e adultos jovens com FC (Reiter et al., 1985; Thompson, 1987; Frangolias et al., 2003).

1.2.3.7 Transplante pulmonar

O aumento dos casos de fratura foi demonstrado pós-transplante pulmonar. A patogênese da osteoporose neste caso também parece ser multifatorial. Grandes doses de imunossupressores, incluindo corticosteróides e ciclosporinas e longos períodos de repouso e inatividade podem contribuir para diminuição da DMO (Aris et al., 1996; Shane et al., 1996).

1.2.4 Manifestações clínicas da doença óssea

As manifestações clínicas de osteoporose podem ocorrer em adultos jovens com FC, entretanto, é relativamente incomum no final da infância e início da adolescência (Bhudhikanok et al., 1996; Bachrach, 2001).

O sintoma predominante é a dor óssea causada pelas microfraturas resultantes de traumas mínimos, ou fraturas espontâneas. A dorsalgia, devido às fraturas compressivas da coluna vertebral é freqüente, acelerando o declínio da função pulmonar (Laredo Filho et al., 1995). A osteoporose aumenta o risco de fraturas duas a três vezes mais que a população saudável da mesma idade (Conway et al., 2000).

As fraturas de quadril e de vértebras são comuns em pacientes adultos jovens e ocorrem em uma proporção maior que a população em geral (Botton et al., 2003; Aris et al., 2004). A cifose, originada de microfraturas compressivas da coluna vertebral e da baixa DMO, são mais freqüentes em adolescentes e adultos com FC e levam à perda da estatura (Baroncelli et al., 1997; Sood et al., 2001).

A fratura de costela causa dor torácica, pode inibir o reflexo da tosse e a remoção de secreções das vias aéreas, acelerando o declínio da função pulmonar (Botton et al., 2003).

A imagem radiológica de fratura de vértebras é de difícil visualização, por isso a ressonância nuclear magnética deve ser realizada naqueles pacientes em uso de

corticosteróide oral com dores lombares que levam à incapacidade e interferem com a fisioterapia respiratória (Yen et al., 2002). Deformidades vertebrais, afetando exclusivamente a coluna vertebral torácica podem ser observadas em crianças, adolescentes e adultos jovens com FC em condições clínicas estáveis (Ujhelyi et al., 2004).

1.2.5 Diagnóstico da doença óssea

A investigação diagnóstica é realizada pela densitometria óssea (DO) com absorciometria e emissão de raios-X de dupla energia (*DEXA- dual energy x ray absorptiometry*) em feixes apendicular e axial, que é o método mais utilizado para medidas do conteúdo mineral ósseo (CMO) com baixo risco de radiação. Dividindo o CMO numa projeção do osso pela área óssea (AO), obtém-se a densidade óssea em g/cm^2 (Laursen et al., 1999; Sood et al., 2001).

Outro método é a absorciometria radiográfica simples (*SXA- single x ray absorptiometry*), somente em feixe apendicular, menos usado para diagnóstico, que utiliza uma pequena cunha de alumínio no campo de imagem para medida da DMO e tem as vantagens do baixo custo comercial e de poder medir a idade óssea. Entretanto, esse método não permite a percepção de fraturas por quem o utiliza, e apresenta pouca sensibilidade para permitir detectar perda óssea e a resposta ao tratamento (Abrams & O'Brien, 2004).

A OMS, em 1995, utilizou o *escore-t* para definir o diagnóstico na interpretação da DO. Entretanto, não podemos utilizar o *escore-t* para este fim em crianças e adolescentes, porque este método foi validado para medir a DMO de adultos jovens na faixa de 20 a 30 anos de idade (Lazaretti-Castro, 2004).

Atualmente, os fabricantes de aparelhos de densitometria disponibilizam curvas da DMO obtidas em populações de crianças e adolescentes, divididos de acordo com o

sexo, etnia e faixa etária. Os resultados da DO passaram a ser apresentados em termos de escore-z adequados para crianças e adolescentes, atribuindo: z maior que -1 escore normal, z de -1 a -2,5 para osteopenia e z menor que -2,5 para osteoporose (World Health Organization, 1994).

A avaliação pela DO deve ser considerada como parte da avaliação periódica a partir de dez anos de idade e realizada anualmente ou a cada dois a três anos, sobretudo naqueles com doença pulmonar grave, uso de corticóide oral em altas doses e *diabetes mellitus* relacionado com a FC, que são de alto risco para doença óssea (Kerem et al., 2005).

1.2.6 Prevenção da doença óssea

Na prevenção da osteoporose na FC alguns fatores de risco associados à doença óssea devem ser identificados e corrigidos, entre os quais: prevenir a desnutrição, manter uma atividade física mínima, corrigir o déficit de 25 (OH) vitamina D³ e suprir um aporte de cálcio suficiente (Brousse et al., 2001; Campos et al., 2003). Os benefícios potenciais da dieta rica em cálcio e dos exercícios físicos efetuados durante a infância e adolescência sadias estão relacionados com o ganho de massa óssea (Silva et al., 2004).

1.2.7 Tratamento da doença óssea

1.2.7.1 Hormonal

No tratamento da doença mineral óssea na FC, o uso do hormônio de crescimento recombinante humano, chamado somatropina, previne a osteoporose pela manutenção da massa óssea com melhora do peso e da massa livre de gordura em pré-púberes e adolescentes. O somatropina é capaz de diminuir o catabolismo protéico na infecção crônica da FC (Bachrach, 2001; Hecker & Aris, 2004).

O hormônio paratiróide recombinante humano (teriparatide) foi recentemente liberado para o tratamento da osteoporose com redução de cifoses e fraturas (Hecker &

Aris, 2004). A terapia de reposição hormonal pode ser empregada com sucesso quando há redução do hormônio sexual na adolescência, no adulto e na menopausa prematura com aceleração da perda óssea na FC (Hecker & Aris, 2004).

1.2.7.2 Antireabsortivo

Apesar do uso crescente nos últimos anos de bisfosfonados como tratamento antireabsortivo da doença óssea na criança e no adolescente, ainda é considerado experimental (Bachrach, 2001) e existem poucas informações sobre o seu uso (Aris et al., 2004). Entretanto, no estudo de Abrams & O'Brien (2004) houve aumento da DMO com essa medicação, com poucas complicações.

Para Campos e colaboradores (2003), o uso de bisfosfonatos de segunda geração (pamidronato) mostrou ser eficaz no tratamento de osteoporose em crianças, mas a apresentação endovenosa restringe seu uso somente para internação hospitalar. Os bisfosfonatos de terceira geração (alendronato) podem ser mais utilizados na dose de 5 a 10 mg ao dia, desde que administrado 30 a 60 minutos antes do desjejum com o paciente sentado, porque seus maiores efeitos colaterais são os refluxos gastroesofágicos e esofagite e sua absorção é diminuída na presença de alimentos.

1.2.7.3 Suplementação de vitaminas lipossolúveis

O uso combinado das vitaminas lipossolúveis (A, D (colecalfiferol, D³- 800UI), E e K) não são suficientes para as necessidades de vitamina D na maioria dos pacientes com FC (Borowitz et al., 2002). A dose individual adequada de 25-hidroxivitamina D³ não está determinada, embora a dose internacional recomendada seja de 800 UI/dia ou 20 µg/dia. A dose de colecalfiferol varia de 1000 até 1800 UI e deve alcançar níveis séricos acima de 50 µmol/L (Hanly et al., 1985).

A eficácia do ergocalciferol (vitamina D²) intramuscular não foi comprovada. Os níveis de vitamina D não foram suficientes para aumentar a fração de absorção do cálcio (Reiter et al., 1985).

O uso alternativo de calcitriol oral (1,25 dihidroxivitamina D³) tem mostrado melhor balanço do cálcio como a opção de suplementação. O nível de N-Telopeptídeo urinário, um marcador da reabsorção óssea, diminui significativamente após tratamento com calcitriol. Entretanto, a dose ideal ainda demanda novas pesquisas pelo seu alto custo e efeitos adversos, como a hipercalcemia e a hipercalcúria, que limitam o seu uso (Hecker & Aris, 2004).

Outra apresentação farmacológica de vitamina D é o calcifediol (25-hidroxivitamina D³). Na dose associada de 0,7 µg/Kg/dia mais um grama de cálcio, mostrou aumento da DMO. Como o calcitriol oral, também o alto custo limita a sua utilização (Hanly et al., 1985; Hecker & Aris, 2004).

CAPITULO II - OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a prevalência e os fatores associados à doença mineral óssea nos pacientes adolescentes com Fibrose Cística.

2.2 Objetivos específicos

Investigar a associação da doença mineral óssea com os fatores:

- Ambiental: Exposição ao sol e atividade física.
- Hereditário: Osteoporose familiar.
- Medicamentoso: Corticoterapia e suplementação de vitamina D e K.
- Inflamatório: Comprometimento pulmonar (citocinas).
- Nutricional: Composição corporal; ingestão energética, de cálcio e fósforo.
- Pancreático: Insuficiência pancreática.
- Endócrino: *Diabetes mellitus* relacionado com a FC.
- Traumático: Fraturas.

CAPITULO III – MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal observacional com base secundária de dados. Essa pesquisa foi realizada no Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Ministério da Saúde. O IFF se diferencia como Centro de Referência para o tratamento de crianças e adolescentes com fibrose cística, desenvolvendo atividades de ensino, pesquisa e assistência nesta área e acompanhando os doentes e seus familiares pela abordagem multiprofissional (médico, assistente social, fisioterapeuta, psicólogo, preparador físico, nutricionista e enfermeiro), desenvolvida nos Ambulatórios de Nutrição, Fisioterapia, Genética, Pediatria (Geral e Adolescente), Pneumologia e Ginecologia Infanto-puberal. O IFF oferece ao paciente com FC, além de assistência ambulatorial especializada, os Serviços de: Cirurgia Infantil, Endoscopia Digestiva, Neurologia e Neurocirurgia, Serviço de Apoio Farmacológico, internações hospitalares (Unidade de tratamento intensivo neonatal, Enfermarias de pediatria, Unidade intermediária, Unidade de pacientes graves e Enfermaria de Ginecologia e Obstetrícia), Banco de Leite Humano, Laboratório de Exames Complementares, Banco de Sangue, Anatomia Patológica, Laboratório de Função Pulmonar, Serviço Radiológico (Raio-x, Ultra-som e Tomografia computadorizada), Serviço de Nutrição e Lactário, Fonoaudiologia e Estimulação Essencial.

O paciente que vem ao Ambulatório Geral de Pediatria, ou de Pneumologia, ou de Nutrição no IFF, após ser avaliado e acompanhado periodicamente, tem o diagnóstico de FC confirmado pela equipe médica por duas dosagens de eletrólitos no suor (Teste do Suor) (Di Sant'Agnese et al., 1953). No caso de resultado duvidoso, o paciente é encaminhado ao Ambulatório de Genética.

O paciente é acolhido e avaliado pelas equipes especializadas de cada Setor de Atendimento, envolvidas no cuidado ao paciente fibrocístico. No Setor de Pneumologia, o paciente recebe avaliação clínica, laboratorial e fisioterápica. Se necessário, recebe tratamento com antibióticos, corticosteróides, mucolíticos e broncodilatadores. Além disso, é avaliada sua cooperação na execução das prescrições médicas e fisioterápicas. Continuamente, o paciente com FC é rastreado para ser detectado infecção, medida a função respiratória e, se necessária, internação hospitalar na fase aguda da doença pulmonar.

No Setor de Nutrição, o paciente recebe avaliação clínica, laboratorial e cálculo de índices antropométricos. Sempre que necessário, recebe tratamento com polivitamínicos, enzimas pancreáticas, suplementação protéico-calórica e cálcio. É avaliada, também, a aderência do paciente no cumprimento das prescrições médicas e nutricionais. Continuamente, o paciente com FC é controlado para ser evitado desnutrição, medida a composição corporal e acompanhado durante o período de internação hospitalar na fase mais aguda da doença.

Ao atingir 18 anos de idade, o paciente é encaminhado para o Ambulatório de Adultos com Fibrose Cística da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3.2 População de estudo

O estudo foi realizado com 46 adolescentes com FC, de ambos os sexos, matriculados nos Ambulatórios de Pneumologia e Nutrição do IFF. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos em 31/05/2006. (ANEXO I)

3.3 Critérios de seleção

De inclusão: apresentar diagnóstico de Fibrose Cística e estar na faixa de idade de 10 a 18 anos.

De exclusão: portadores de doença óssea primária e transplantados pulmonares.

3.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador no período de maio e junho de 2006, com Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE I) de cada participante. O pesquisador utilizou dados retrospectivos e foi solicitada a colaboração dos profissionais especializados de cada Setor de Atendimento com o objetivo de complementar dados insuficientes ou incompletos, e interagir com as equipes multiprofissionais que tiveram contato direto com todos os pacientes.

As informações foram obtidas no Prontuário Médico a partir das anotações de atendimento dos Ambulatórios de Nutrição, Fisioterapia e Pneumologia (APÊNDICE II). Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Identificação do paciente: número do prontuário, idade, sexo (m/f).
- Idade na época do diagnóstico da FC.
- Presença de suficiência ou insuficiência pancreática.
- Presença de *Diabetes mellitus* (intolerância oral à glicose): sim/não.
- Uso de corticóide: utiliza ou não, uso oral ou inalado.
- Presença de colonização bacteriana: sim/não.
- Uso de vitamina D e K: sim/não.
- Estado nutricional: E/I, IMC/I; Dados dietéticos: ingestão calórica, cálcio e fósforo.
- Densitometria óssea: score-z +1 a -1 (normal), z -1 a -2,5 (osteopenia), z menor que -2,5 (osteoporose).
- Composição corporal pela Equação de *Slaughter* (1988): massa gorda corporal, massa livre de gordura (utilizando o estágio puberal).

- Avaliação da doença pulmonar: prova de função pulmonar VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo): menor ou igual a 40% (grave), 41 a 59%(moderado), igual ou maior a 60% (leve).
- Atividade física: pratica ou não pratica.
- Exposição diária ao sol (minutos/dia): sim/não, mais ou menos de 30 minutos/dia.
- Presença de fraturas: sim/ não, tipo de trauma (leve ou espontâneo, severo).
- Osteoporose familiar: sim/não.

3.5 Estado nutricional

- Dados antropométricos

A avaliação nutricional foi realizada pelos profissionais que atuam no Ambulatório de Nutrição (médicos, nutricionistas e professores de educação física), previamente treinados para esta atividade.

Todos os pacientes foram pesados descalços, com roupas leves, em balança antropométrica digital modelo Filizola com capacidade de 150 Kg e variação de 0,1 Kg. A estatura foi aferida com estadiômetro acoplado à balança, com a cabeça do paciente ajustada ao plano de Frankfurt (Laursen et al., 1999).

O referencial populacional para avaliação nutricional foi o padrão de curvas de crescimento do *National Center for Health Statistics (CDC/NCHS/2000)*, mensurado pelo percentil estatura/idade (E/I) e o índice de massa corporal por idade (IMC/I). O IMC foi calculado pelo peso em quilos dividido pela altura em metros elevada ao quadrado (CDC/2000). E o ponto de corte para peso corporal adotado foi o do *Center for Disease Control (CDC-2000)*, considerado em percentil (p): obesidade $p > 95$ ou $p >$

85 + pregas cutâneas tricipital/subescapular $p > 95$; sobrepeso $p > 85$; peso normal $p = 85$ a $p = 10$; e baixo peso $p < 5$.

- Composição corporal

Cálculo da composição corporal (massa livre de gordura e massa gorda corporal)

A medida da composição corporal foi calculada utilizando-se a Equação de *Slaughter* (1988). As dobras cutâneas tricipital e subescapular foram aferidas de acordo com as normas propostas por Lohman (1989), em adipômetro modelo *Cescorf* com precisão de 1 mm. A dobra tricipital foi medida com o adolescente em pé, no braço direito, no ponto médio do braço entre o ponto acromial da escápula e o olecrano da ulna. A dobra subescapular foi medida em um ponto localizado imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula direita, com o ombro e o braço do adolescente relaxado. As equações preditivas propostas foram utilizadas para o cálculo da massa de gordura corporal e classificação do percentual de gordura corporal, pois levam em consideração a etnia, a idade, o gênero e o estágio puberal. As medidas foram realizadas pelos mesmos avaliadores na primeira consulta. A massa livre de gordura foi obtida convertendo-se o percentual de gordura em Kg de gordura e subtraindo-se o peso corporal da massa gorda.

Pré-púberes:

Σ dobras tricipital + subscapular $> 35\text{mm}$

meninos : % de gordura = $0,783 (\Sigma \text{das dobras}) + 1,6$

meninas: % de gordura = $0,546 (\Sigma \text{das dobras}) + 9,7$

Σ dobras tricipital + subscapular $< 35\text{mm}$

meninos : % de gordura = $1,21 (\Sigma \text{das dobras}) - 0,008 (\Sigma \text{das dobras})^2 + FC$

meninas: % de gordura = $1,33 (\Sigma \text{das dobras}) - 0,013 (\Sigma \text{das dobras})^2 - 2,5$

FC (fator de correção) = meninos pré- púberes: -3,2 (não brancos) e -1,7 (brancos)

- Maturação Sexual

A avaliação da maturação sexual foi feita pelos médicos do Ambulatório de Nutrição de acordo com os Estágios de *Tanner* (Tanner, 1962) do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários para aplicação na Equação de *Slaughter* (1988):

1. Desenvolvimento dos pêlos pubianos para os sexos masculino e feminino

Estágio 1- Ausência de pêlos pubianos.

Estágio 2- Pêlos pubianos com distribuição esparsa, pequena quantidade, levemente pigmentados, lisos ou discretamente encaracolados, de cada lado da base do pênis ou ao longo dos grandes lábios.

Estágio 3- Os pêlos se estendem sobre a sínfise púbica e são consideravelmente mais escuros, grossos, e comumente, mais encaracolados.

Estágio 4- Os pêlos têm aspecto adulto, mas cobrem uma área menor do que na maioria dos adultos; não se estendem para a superfície medial das coxas.

Estágio 5- Os pêlos estão distribuídos em forma de triângulo invertido nas mulheres; os pêlos são adultos em quantidade e aparência, estendendo-se para a face medial das coxas.

2. Genitais masculinos

Estágio 1- Aspecto infantil que persiste do nascimento até o início da puberdade. Durante este período, a genitália aumenta pouco no seu tamanho global, mas há uma pequena mudança na aparência geral.

Estágio 2- O escroto começa a aumentar, a pele se torna um pouco avermelhada, com mudança na sua textura.

Estágio 3- O pênis aumenta em comprimento e menos no seu diâmetro, em seguida há um crescimento da bolsa escrotal.

Estágio 4- Os testículos e a bolsa escrotal crescem e o pênis aumenta de tamanho, especialmente no diâmetro.

Estágio 5- Genitália adulta em tamanho e aparência.

3. Mamas

Estágio 1- Persiste o aspecto infantil, com apenas elevação do mamilo.

Estágio 2- Este é o estágio em botão. A mama e mamilo se tornam mais salientes e o diâmetro areolar aumenta.

Estágio 3- A mama e a aréola continuam aumentando, sem delimitar seus contornos.

Estágio 4- A aréola e o mamilo estão mais aumentados e formam uma saliência secundária na mama.

Estágio 5- Este é o estágio típico do adulto, com suave contorno arredondado da mama e a saliência secundária do estágio 4 desaparece.

4. Grau de maturação sexual (GMS):

1. GMS 1 (G1 e M1), os estágios pré-púberes;
2. GMS 2 (G2 e M2), sendo que nas meninas coincide com o início da maturação sexual;
3. GMS 3 (G3 e M3), nos meninos é o início da maturação sexual e nas meninas é o pico do crescimento;
4. GMS 4 (G4 e M4), nos meninos o pico do crescimento e nas meninas antecede a menarca;
5. MS 5 (G5 e M5), maturação sexual completa.

- Inquérito alimentar

Foi realizada a avaliação da ingestão de calorias, cálcio e fósforo.

Foi obtido por registro de três dias, um dia de fim de semana e dois dias do meio da semana de ingestão alimentar (Dwyer J, 2003), pelas nutricionistas do Ambulatório de Nutrição. O cálculo da média de ingestão calórica e de cálcio/fósforo foi obtido pelo Programa *Nutwin for Windows*, versão 1,5 (Anção et al., 2002). A ingestão calórica e mineral foi expressa como percentual de adequação. A orientação alimentar para o adolescente com FC inclui o aumento do consumo de gordura através da ingestão de alimentos com alta densidade calórica. Foi, portanto, referenciada para este estudo a ingestão padrão pelo *RDA* (1989), uma dieta com valor calórico 20% a 50% acima do recomendado para idade como preconizado para pacientes com FC (Adde et al., 1997; European Cystic Fibrosis Consensus, 2005). Essa variação na recomendação depende da fase fisiológica, do estágio da doença e da atividade física praticada pelos adolescentes com FC.

3.6 Suficiência pancreática

Foi considerada suficiência pancreática ou insuficiência pancreática de acordo com o exame da gordura fecal e o uso ou não de enzimas pancreáticas. E foi informado o uso ou não de vitaminas D e K (Hecker & Aris, 2004).

Foi considerado portador de *diabetes mellitus* o paciente com FC que apresentou o teste positivo de tolerância oral à glicose (Kerem et al., 2005).

3.7 Atividade física

Foi considerada a atividade física como hábito de praticar exercícios ou não praticar no mínimo 20 minutos três vezes por semana (Frangolias et al., 2003).

Foi considerada a exposição diária ao sol mais de 30 minutos ou menos de 30 minutos (Reiter et al., 1985; Thompson, 1987).

3.8 Integridade óssea

Foi anotada a presença de fratura e o tipo de trauma (leve ou espontâneo, e severo) (Frangolias et al., 2003).

Para os casos de corticoterapia foi considerado o uso ou não e a via de administração, se oral ou inalado (Shane et al., 1996).

Foi anotada a presença de osteoporose familiar (Kerem et al., 2005).

3.9 Densitometria óssea

A DO foi realizada por profissional treinado na Osteolab (Centro de Prevenção e Diagnóstico da Osteoporose) em convênio com o IFF, em aparelho modelo *Prodigy Advance*, marca *Lunar/GE Halthcare e Software* versão 9.15, utilizando o método *DEXA* para medida da densidade mineral óssea (DMO) expressa em g/cm² dividindo o conteúdo mineral ósseo (CMO) em gramas pela área de osso projetada (AO) em cm², nas incidências do corpo inteiro e da coluna lombar (L-1 a L-4). Com o fim de classificar o *status* ósseo foi utilizado o *escore-z*, segundo critérios da OMS, que considera normal até -1; osteopenia de -1 a -2,5; e osteoporose abaixo de -2,5 (World Health Organization, 1994).

Embora a DMO seja ajustada para a área do osso projetada, o tamanho do osso pode influenciar sem corrigir as diferenças de espessura óssea. Assim, a verdadeira DMO poderia ser superestimada nos ossos grandes e subestimada nos pequenos. Para o ajuste do tamanho do osso, devem se considerados na interpretação de estudo densitométrico pediátrico a estatura, a idade óssea e o estágio puberal (Campos et al., 2003; Buntain et al., 2006).

3.10 Estado pulmonar

Foi avaliado pela espirometria como prova de função pulmonar, considerada em até seis meses antes da coleta de dados, utilizando a medida do VEF1, de acordo com os

critérios do Laboratório de Prova de Função Pulmonar do IFF (Dia et al; 2000). Os valores foram expressos como porcentagem de acordo com a idade, sexo, raça, peso e altura e classificados como: grave (menor ou igual a 40%), moderado (de 41 a 59%) e leve (igual ou acima a 60%).

Colonização: foi considerado colonizado o paciente com mais de três culturas de escarro positivas com tempo de colonização igual ou maior que seis meses para bactérias específicas de FC (Jacques et al., 1998; Kerem et al., 2005).

3.11 Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas através do teste Qui-quadrado (variáveis categóricas). Para as variáveis contínuas foram utilizados ANOVA (análise de variância), teste “*t*”-*student* para as variáveis com distribuição normal e testes não-paramétricos para variáveis que não apresentarem distribuição normal. O ponto de corte para o valor de significância dos testes estatísticos foi o p-valor $\leq 0,05$.

O Banco de Dados e as análises estatísticas foram realizadas no Programa *EpiInfo* (CDC/2000).

CAPITULO IV- RESULTADOS

4.1 Perdas:

Dos 46 pacientes selecionados houve perdas de dados na amostra: prova de função respiratória/VEF1 (uma); fraturas (duas); exposição ao sol (duas); osteoporose familiar (duas); e exame de densitometria óssea (nove) (APÊNDICE III).

4.2 Comparação das variáveis por grupo que realizou ou não o exame de densitometria óssea:

Na amostra de 46 adolescentes estudados, somente 37 pacientes fizeram o exame. Nove pacientes não fizeram o exame, por motivo do tempo limitado para coleta de dados. Os dois grupos foram comparados com o objetivo de testar estatisticamente a representatividade da amostra estudada. Entretanto, apesar destas perdas, comparando as variáveis entre o grupo que fez e não fez o exame, não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre os dois grupos. Portanto, pode-se concluir que não houve viés de seleção, assim as perdas não foram significantes e não influenciaram nos resultados alcançados.

4.2.1 Variáveis contínuas: (Tabela 1)

Nenhuma das variáveis apresentou diferença estatística significativa entre o grupo que fez e que não fez DO.

Tabela 1 – Comparação das características das variáveis contínuas do grupo que fez ou não o exame de densitometria óssea de maio a junho no IFF, 2006.

Variáveis	Densitometria óssea				p-valor
	Sim		Não		
	N= 37		N= 9		
	Média	DP	Média	DP	
Idade (ano/mês)	13,2	2,7	12,7	3,2	0,66
Idade do diagnóstico (ano/mês)	4,5	4,9	3,4	3,3	0,54
Peso (Kg)	38,2	13,4	45,9	18,5	0,16
IMC (Kg/m ²)	17,7	3,0	20,1	4,4	0,06
VEF1(%)	77,6	29,3	79,9	24,6	0,82
Ingestão calórica (Kcal)	2573,6	758,1	2207,7	429,1	0,17
Ingestão de fósforo (mg)	1409,6	601,3	1470,2	560,1	0,78
Ingestão de cálcio (mg)	1002,4	429,2	974,4	392,6	0,85
Exposição ao sol (min/dia)	49,2	35,7	41,1	36,2	0,54
Massa livre de gordura (Kg)	30,7	9,7	29,8	8,0	0,79
Massa gorda corporal (Kg)	8,0	5,4	14,3	13,6	0,31*

* Teste de Kruskal-Wallis

4.2.2 Variáveis categóricas: (Tabela 2)

Nenhuma das variáveis analisadas apresentou diferença estatística significativa entre o grupo que fez e o que não fez DO.

Tabela 2 - Comparação das características das variáveis categóricas do grupo que fez ou não o exame de densitometria óssea de maio a junho no IFF, 2006.

Variáveis	Densitometria óssea				p-valor
	Sim N= 37		Não N= 9		
	N	%	N	%	
Sexo					
Feminino	22	59,5	3	33,3	0,14
Masculino	15	40,5	6	66,7	
Estado Nutricional					
Estatura/idade normal ($p > 5$)	26	70,3	8	88,9	0,24*
Baixa estatura/idade ($p \leq 5$)	11	29,7	1	11,1	
Peso normal (IMC $p > 5$)	28	75,7	8	88,9	0,36*
Baixo peso (IMC $p \leq 5$)	9	24,3	1	11,1	
Insuficiência pancreática					
Sim	29	78,4	7	77,8	0,63*
Não	8	21,6	2	22,2	
Diabetes mellitus					
Sim	4	10,8	0	0,0	0,40**
Não	33	89,2	9	100,0	
Colonização bacteriana					
Sim	29	78,4	6	66,7	0,36*
Não	8	21,6	3	33,3	
Prova função respiratória					
VEF ₁ ≤ 40	3	8,3	1	11,1	0,89*
VEF ₁ 41 a 59	6	16,7	1	11,1	
VEF ₁ ≥ 60	27	75,0	7	77,8	
Vitamina D e K					
Sim	29	78,4	7	77,8	0,63*
Não	8	21,6	2	22,2	
Fraturas					
Sim	12	33,3	1	12,5	0,23*
Não	24	66,7	7	87,5	
Tipo de trauma					
Ausente	24	66,7	7	87,5	0,46**
Leve/espontâneo	9	25,0	1	12,5	
Severo	3	8,3	0	0,0	
Osteoporose familiar					
Sim	9	25,0	3	37,5	0,37*
Não	27	75,0	5	62,5	
Exposição ao sol					
Sim	33	91,7	6	75,0	0,21*
Não	3	8,3	2	25,0	
Atividade física					
Prática	25	67,6	6	66,7	0,62*
Não prática	12	32,4	3	33,3	

* Teste de Fisher exato

** Não foi possível testagem estatística devido ao valor zero

4.3 Distribuição das características dos adolescentes atendidos no IFF, segundo fatores envolvidos na doença óssea: (Tabela 3)

Foram avaliados 46 adolescentes de FC com média de idade de 13,1 (DP \pm 2,8) anos. Nesse conjunto 54,3% do sexo feminino e 45,7% do masculino. A média de idade do paciente na ocasião em que foi feito o diagnóstico de FC foi de 4,3 (DP \pm 4,6) anos. Os valores, expressos em percentil, da avaliação do estado nutricional em relação à estatura/idade e IMC, foram adequados em 73,9% e 78,3% dos casos, respectivamente. E a ingestão de cálcio, fósforo e calorias apresentaram percentuais de adequação em 89,1%, 60,9% e 89,1% dos casos, respectivamente. A suplementação de vitamina D e K ocorreu em 100% dos casos que possuíam insuficiência pancreática; o percentual de insuficiência pancreática foi de 78,3% .

A prevalência de colonização bacteriana do trato respiratório ocorreu em 76,1% dos casos. A prova de função pulmonar obtida pela medida do VEF1 revelou níveis decrescentes de comprometimento respiratório: grave em 8,9% dos casos, moderado em 15,6% e leve em 75,6% dos casos.

A ocorrência de fratura foi verificada em apenas 29,5% dos casos. Os tipos de trauma encontrados foram: 22,7% trauma leve/espontâneo e 6,8% severo. O uso de corticóide inalado foi verificado em 32,6% dos casos, não sendo registrado nenhum caso de uso oral. A osteoporose familiar foi relacionada com a possibilidade de história familiar para doença óssea, presente em 27,3% dos casos. O tempo de exposição ao sol de mais de 30 minutos foi observado em 61,4% dos casos. A atividade física foi praticada em 66,7% dos casos, sendo 32,6% sedentários.

Tabela 3 - Distribuição das características dos adolescentes atendidos no IFF, segundo a presença de fatores envolvidos na doença óssea de maio a junho, 2006.

Fator	N	%	Média
Idade da amostra (anos)	46		13,1 (DP ± 2,8)
Idade no diagnóstico (anos)	46		4,3 (DP ± 4,6)
Sexo			
Feminino	25	54,3	
Masculino	21	45,7	
Estado Nutricional			
Estatura/idade normal ($p > 5$)	34	73,9	
Baixa estatura/idade ($p \leq 5$)	12	26,1	
Peso adequado (IMC $p > 5$)	36	78,3	
Baixo peso (IMC $p \leq 5$)	10	21,7	
Colonizado			
Sim	35	76,1	
Não	11	23,9	
Prova função respiratória			
VEF ₁ ≤ 40	4	8,9	
VEF ₁ 41 a 59	7	15,6	
VEF ₁ ≥ 60	34	75,6	
Insuficiência pancreática			
Sim	36	78,3	
Não	10	21,7	
Diabetes mellitus			
Sim	4	8,7	
Não	42	91,3	
Reposição de vitamina D e K			
Sim	36	78,3	
Não	10	21,7	
Ingestão de cálcio			
Adequada	41	89,1	
Inadequada	5	10,9	
Ingestão de fósforo			
Adequada	28	60,9	
Inadequada	18	39,1	
Ingestão de calorias			
Adequada	41	89,1	
Inadequada	5	10,9	
Fraturas			
Sim	13	29,5	
Não	31	70,5	
Tipo de trauma			
Ausente	31	70,5	
Leve ou espontâneo	10	22,7	
Severo	3	6,8	
Corticoterapia			
Inalado	15	32,6	
Não utiliza	31	67,4	
Osteoporose familiar			
Presente	12	27,3	
Ausente	32	72,7	
Atividade física			
Prática	31	67,4	
Não pratica	15	32,6	
Tempo de exposição ao sol(*)			
>30min	27	61,4	
<30min	17	38,6	

4.4 Resultado do exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística:

Foram realizadas DO dos sítios da coluna lombar e do corpo inteiro. A osteopenia foi mais prevalente no sexo feminino (53,8% dos casos) e a osteoporose mais prevalente no sexo masculino com 57,1% ($p = 0,39$). No exame de DO alterada do corpo inteiro, a osteopenia também foi mais prevalente no sexo feminino em 70% dos casos e, a osteoporose apresentou o mesmo percentual de prevalência de 50% para os dois gêneros ($p = 0,71$). (Tabela 4)

Tabela 4 - Resultado do exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF de maio a junho no IFF, 2006.

Densitometria óssea												
Coluna lombar (N = 37)						Corpo inteiro (N = 37)						
Prevalência												
Prevalência												
Sexo	Normal		Osteopenia		Osteoporose		Normal		Osteopenia		Osteoporose	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Feminino	12	70,6	7	53,8	3	42,9	14	56	7	70	1	50
Masculino	5	29,4	6	46,2	4	57,1	11	44	3	30	1	50
p valor						0,39*						0,71*

* T. Fisher exato

Foram realizados exames de DO da coluna lombar e do corpo inteiro em 37 pacientes. Em seu conjunto a amostra estudada apresentou 54,1% de DO alterada e 45,9% normal (Figura 5).

Houve prevalência de 54,1% de DO alterada na coluna lombar e 45,9% normal coincidentemente ao conjunto da amostra (Figura 6), das quais 35,1% de osteopenia e 18,9% de osteoporose (Figura 7). Nos 20 pacientes com a DO da coluna lombar alterada, 35% apresentaram osteopenia e 65% osteoporose (Figura 8).

Houve prevalência de 67,6% de DO normal nos exames feitos do corpo inteiro e 32,4% alterada (Figura 9), das quais 27% de osteopenia e 5,4% de osteoporose (Figura 10).

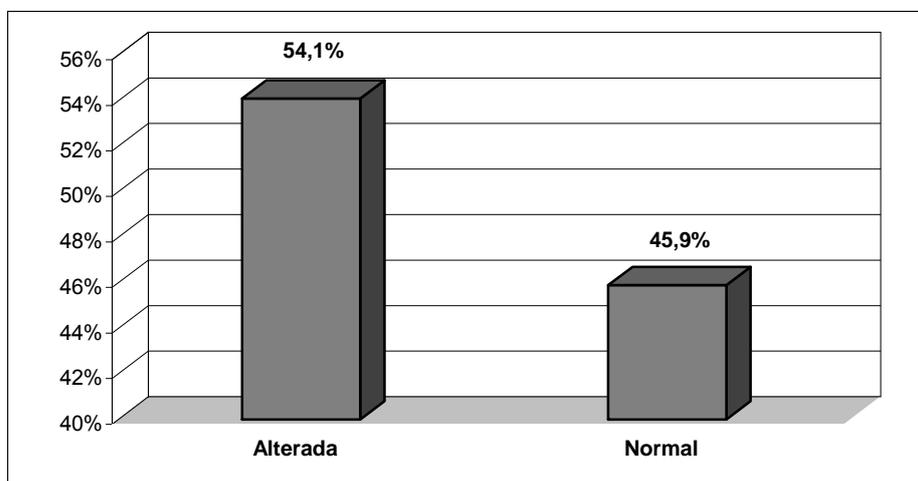


Figura 5 - Densitometria óssea normal e alterada no conjunto de adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho de 2006.

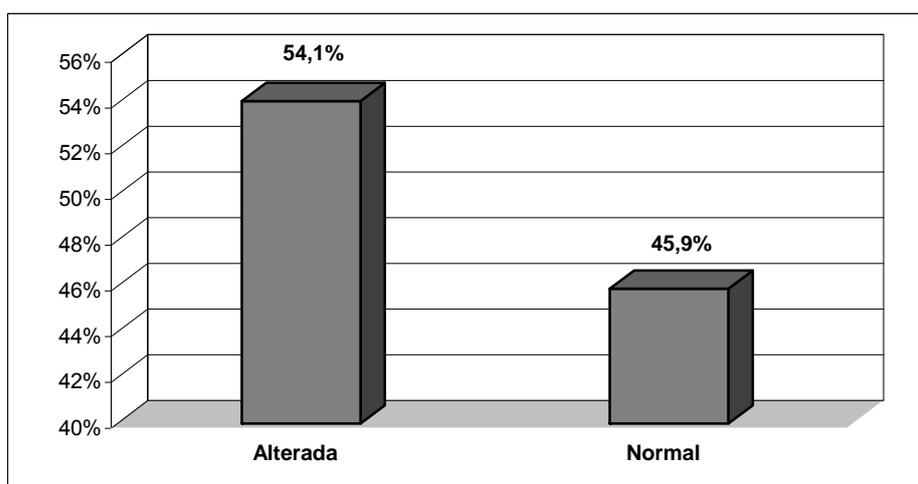


Figura 6 - Densitometria óssea normal e alterada da coluna lombar de adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho de 2006.

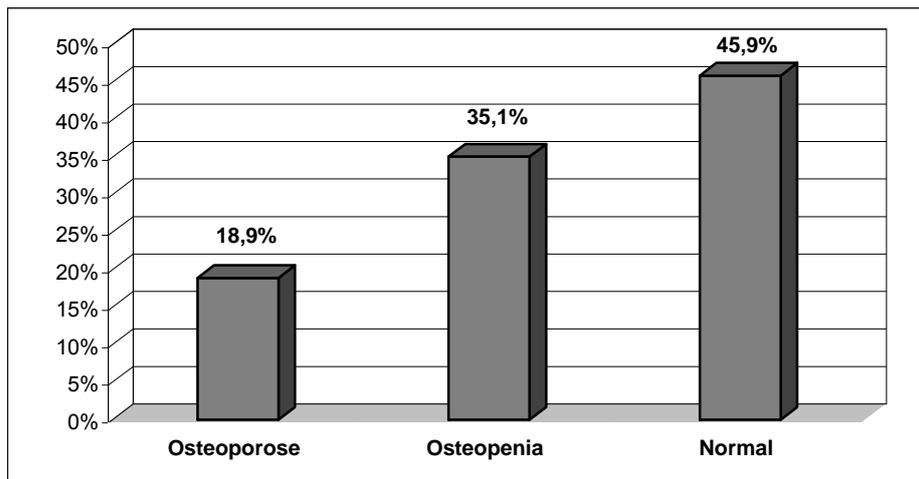


Figura 7 - Densitometria óssea da coluna lombar: normal, osteopenia e osteoporose de adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho de 2006.

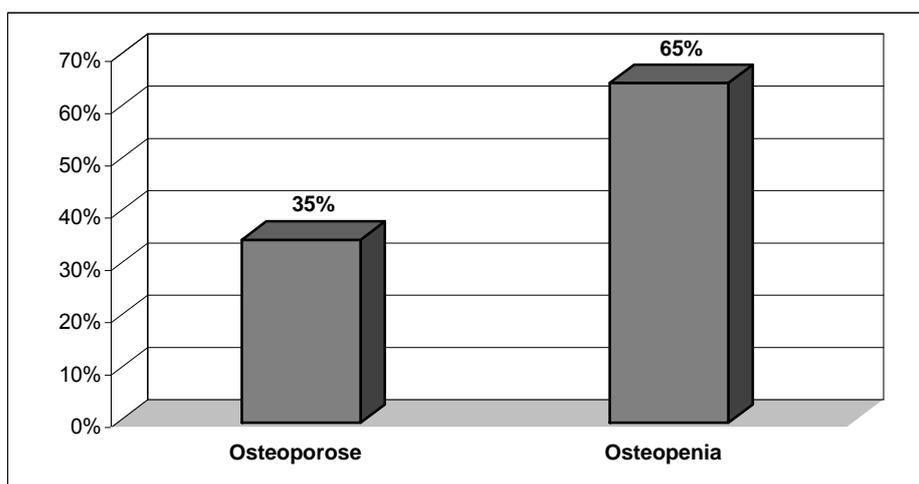


Figura 8 - Densitometria óssea da coluna lombar alterada de: osteopenia e osteoporose de 20 adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho de 2006.

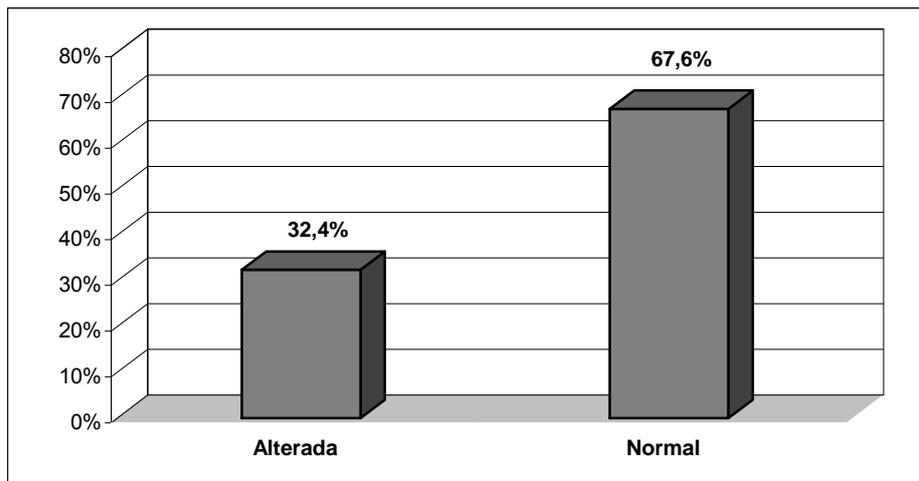


Figura 9 - Densitometria óssea normal e alterada do corpo inteiro de adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho de 2006.

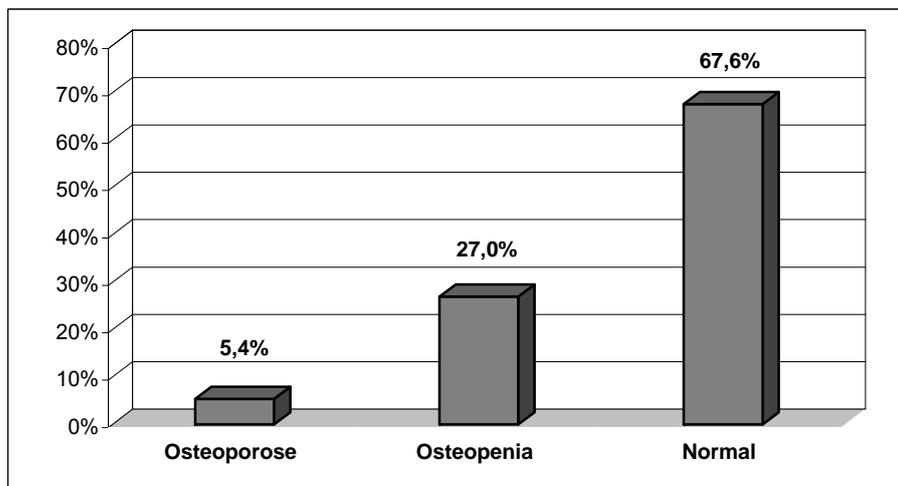


Figura 10 - Densitometria óssea do corpo inteiro: normal, osteopenia e osteoporose de adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho de 2006.

4.5 Associação das variáveis analisadas com o exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística:

A DO foi feita em 37 pacientes dos 46 casos estudados e os resultados dos exames quando analisados em associação com as variáveis já citadas anteriormente mostraram que houve diferença estatística significativa em algumas delas.

4.5.1 Variáveis contínuas: (Tabela 5)

A média de idade dos pacientes com exame de DO normal foi de 13,7 anos e de 12,7 anos dos pacientes com exame alterado ($p = 0,30$). Em relação à média de idade na ocasião em que foi feito o diagnóstico, ela foi mais alta (5,5 anos) nos pacientes com DO alterada do que nos que apresentaram exame normal (3,2 anos), mas não apresentou significância estatística ($p = 0,15$).

A média do peso foi menor no grupo de fibrocísticos com DO alterada, mas sem significância estatística ($p = 0,08$). A média do IMC ($16,8 \text{ Kg/m}^2$) foi menor naqueles adolescentes com DO alterada, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,04$). Na avaliação da composição corporal a média da massa livre de gordura (29,6 kg) e a média da massa gorda corporal (6,7 kg) foram menores nos que apresentaram exame de DO alterado, entretanto sem significância estatística ($p = 0,46$ e $p = 0,12$), respectivamente.

Nos pacientes com DO alterada houve menor tempo de exposição ao sol, com a média de 46,6 minutos/dia, sem significância estatística ($p = 0,62$). A VEF1 foi menor no grupo com DO alterada, mas não houve relação estatisticamente significativa ($p = 0,10$).

As médias de ingestão de cálcio e fósforo foram menores na DO alterada e, de ingestão calórica foi maior na DO normal ($p = 0,50$; $p = 0,44$; $p = 0,43$), respectivamente.

Tabela 5 - Associação das variáveis contínuas com o exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF de maio a junho, 2006.

Variáveis	Densitometria óssea				p-valor
	Normal (z > -1)		Alterada (z < -1)		
	N= 17		N= 20		
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	13,7	2,8	12,7	2,7	0,30
Idade no diagnóstico (anos)	3,2	4,7	5,5	4,9	0,15
Peso (Kg)	42,3	13,0	34,8	13,1	0,08
IMC (Kg/m ²)	18,8	3,4	16,8	2,4	0,04
VEF1 (%)	87,5	20,1	69,2	33,5	0,10*
Ingestão calórica (Kcal)	2481,8	605,8	2651,7	875,2	0,50
Ingestão de cálcio (mg)	1062,1	495,7	951,6	368,9	0,44
Ingestão de fósforo (mg)	1494	560,2	1337,9	639,4	0,43
Exposição ao sol (min/dia)	52,3	37,8	46,6	34,6	0,62
Massa livre de gordura (Kg)	32,0	8,7	29,6	10,5	0,46
Massa gorda corporal (Kg)	9,4	5,9	6,7	4,7	0,12

* Teste de Kruskal-Wallis

4.5.2 Variáveis categóricas: (Tabela 6)

Nos pacientes com DO alterada não houve prevalência de gênero; com DO normal 70,6% dos casos foram do sexo feminino.

O estado nutricional adequado observado nos casos de DO alterada, pelo índice de estatura/idade, foi de 60% e pelo IMC foi 65%; naqueles casos com DO normal foi de 82,4% e 88,2%, respectivamente, mas sem significância estatística (p =0,13; p = 0,10).

A insuficiência pancreática exócrina esteve presente em 60% dos casos de DO alterada e em 100% dos casos de exame normal, não sendo significativa estatisticamente essa associação.

Não houve associação com significância estatística em relação à terapia de reposição de vitamina D e K em 60% dos casos com a DO alterada.

O *diabetes mellitus* relacionado à FC foi encontrado em 10% dos casos no grupo com DO alterada. No exame com DO normal esse percentual foi de 11,8%, estatisticamente não significativo ($p = 0,63$).

A presença de colonização bacteriana do trato respiratório foi estatisticamente significativa, sendo encontrada em 65% dos casos com DO alterada e em 94,1% com exame normal ($p = 0,03$). Na associação com o VEF1 foram decrescentes os graus de comprometimento pulmonar grave, moderado e leve para o grupo com exame alterado e para o grupo com exame normal, porém sem significância estatística.

A ausência de fratura foi observada em 65% dos pacientes com exame de DO alterado e 68,8% com DO normal ($p = 0,54$). A presença de fratura foi relacionada com tipo de trauma leve/ espontâneo (30%) e severo (5%) nos casos de DO alterada e em 18,8% e 12,5% de exame normal, respectivamente ($p = 0,58$). Nota-se a fratura por trauma leve mais freqüente com DO alterada.

A presença de osteoporose familiar foi positiva apenas em 20% dos casos com exame de DO alterado e 31,2% com exame normal, não tendo, portanto, significância estatística ($p = 0,34$).

A associação da prática de atividade física e a exposição diária ao sol com os casos de DO normal e alterada não foram estatisticamente significante ($p = 0,37$; $p = 0,58$).

Tabela 6 - Associação das variáveis categóricas com o exame de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF de maio a junho, 2006.

Variáveis	Densitometria óssea				p-valor
	Normal (Z > -1)		Alterada (Z < -1)		
	N= 17		N= 20		
	N	%	N	%	
Sexo					
Feminino	12	70,6	10	50,0	0,17
Masculino	5	29,4	10	50,0	
Estado Nutricional					
Normal estatura/idade (p > 5)	14	82,4	12	60,0	0,13*
Baixa estatura/idade (p ≤ 5)	3	17,6	8	40,0	
Peso normal (IMC p > 5)	15	88,2	13	65,0	0,10*
Baixo peso (IMC p ≤ 5)	2	11,8	7	35,0	
Insuficiência pancreática					
Sim	17	100,0	12	60,0	0,003**
Não	0	0,0	8	40,0	
Diabetes mellitus					
Sim	2	11,8	2	10,0	0,63*
Não	15	88,2	18	90,0	
Colonização bacteriana					
Sim	16	94,1	13	65,0	0,03*
Não	1	5,9	7	35,0	
Prova função respiratória					
VEF ₁ ≥ 60	16	94,1	11	57,9	0,03**
VEF ₁ 41 a 59	1	5,9	5	26,3	
VEF ₁ ≤ 40	0	0,0	3	15,8	
Vitamina D e K					
Sim	17	100,0	12	60,0	0,03**
Não	0	0,0	8	40,0	
Fraturas					
Sim	4	25,0	7	35,0	0,39*
Não	12	75,0	13	65,0	
Tipo de trauma					
Ausente	11	68,8	13	65,0	0,58*
Leve/espontâneo	3	18,8	6	30,0	
Severo	2	12,5	1	5,0	
Osteoporose familiar					
Sim	5	31,2	4	20,0	0,34*
Não	11	68,8	16	80,0	
Exposição ao sol					
Sim	15	93,8	18	90,0	0,58*
Não	1	6,2	2	10,0	
Atividade física					
Prática	11	64,7	14	70,0	0,37
Não prática	6	35,3	6	30,0	

*Teste de Fisher exato

**Não foi possível a testagem estatística devido ao valor zero

4.6 Associação entre o uso e o não uso de corticóide inalado com os exames de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF, de maio a junho, 2006: (Tabela 7)

Na amostra estudada não houve nenhum caso de uso de corticóide oral. No grupo de DO alterada o corticóide inalado foi utilizado em 30% dos casos, e em 29,4% no grupo com exame normal. Não houve relação do uso deste medicamento com o comprometimento da DO ($p = 0,63$).

Tabela 7 - Associação entre o uso e o não uso de corticóide inalado com os exames de densitometria óssea dos adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF de maio a junho, 2006.

Corticóide inalado	Densitometria óssea				p-valor
	Normal		Alterada		
	N= 17		N= 20		
	N	%	N	%	
Utilizado	5	29,4	6	30,0	0,63
Não utilizado	12	70,6	14	70,0	

CAPITULO V- DISCUSSÃO

A moderna terapêutica farmacológica e fisioterápica levou à melhora da função pulmonar aumentando a sobrevida de 18 anos dos nascidos entre 1968 e 1970 para mais de 30 anos nos nascidos após este período (Gibson et al., 2003). Porém o aumento da sobrevida trouxe outra complicação, a inadequada mineralização óssea que pode inviabilizar essa longevidade e a qualidade de vida.

No Brasil, convivemos com duas definições de adolescência. A do Estatuto da Criança e do Adolescente, que define a faixa de idade entre 12 e 18 anos, e a da OMS, que a define entre 10 e 20 anos (Zeferino et al., 2003). O European Cystic Fibrosis Consensus (2005), refere-se ao acompanhamento sistemático de uma faixa de transição da adolescência, que deve começar aos 10 anos de idade e prolongar-se, no máximo, até 19 anos. Esse período de acompanhamento dos adolescentes no IFF inicia-se aos 10 anos de idade e termina aos 18 anos, por isso foi o adotado neste estudo.

A média de idade dos 46 adolescentes que participaram deste estudo foi de 13,1 (DP \pm 2,8) anos. Embora não significativa estatisticamente, a idade cronológica não é um indicador suficiente do ritmo de crescimento e das necessidades nutricionais, porque existe uma grande variabilidade individual entre os indivíduos nesta faixa etária, quando ocorrem dois eventos importantes quase simultaneamente: o estirão de crescimento, caracterizado por incremento substancial da estatura, e o pico de massa óssea. Ambas as situações são mediadas por similar cascata hormonal, incluindo os marcadores bioquímicos de formação óssea, que estão relacionados ao IGF-1 (Silva et al., 2004). Por isso, é fundamental o conhecimento do estágio puberal, porque com o atraso da puberdade na FC a redução dos hormônios sexuais interfere no alcance do pico de massa óssea. O desenvolvimento da massa óssea pode, assim, ser alterado pela insuficiente velocidade de crescimento somático, reduzindo a DMO (Gong & Spear,

1988). Na adolescência enormes mudanças físicas ocorrem, quando as taxas de crescimento aumentam e os adolescentes de uma determinada idade cronológica podem variar amplamente no desenvolvimento fisiológico.

A média de idade na ocasião do diagnóstico de FC dos 46 adolescentes estudados foi de 4,3 (DP \pm 4,6) anos, apesar de não ser significativo é considerado tardio. O que pode ser explicado porque a FC é uma doença ainda pouco conhecida e de difícil diagnóstico. Os primeiros sinais e sintomas ocorrem tipicamente na infância, e a piora do quadro pulmonar e o déficit nutricional podem ser as primeiras manifestações da FC. Gibson e colaboradores (2003), concluíram que a maioria dos casos de FC é identificada com base em sintomas clínicos, dos quais 43,8% respiratórios, 24,4% deficiência de desenvolvimento e 18,5% por íleo-meconial. O diagnóstico nem sempre é definido pelo teste do suor, porque 1% a 2% dos pacientes com FC apresenta concentração normal de eletrólitos no suor, considerados variantes de pouca expressão gênica com manifestações clínicas atípicas. Por isto, o diagnóstico deve ser suscitado também na ausência de sinais e sintomas específicos, quando há história de FC na família com chance de um para quatro familiares ou 25% de apresentar a doença (Hammond et al., 1991). Assim, em 71% dos casos o diagnóstico é estabelecido em torno de um ano, em oito por cento após os 10 anos de idade, e em quatro por cento dos casos na fase adulta. A confirmação ou exclusão diagnóstica mais precocemente é essencial para o início da intervenção terapêutica, aconselhamento genético, prognóstico e encaminhamento aos serviços especializados (Rosenstein et al., 1998). Devido ao aprimoramento no diagnóstico e na terapia, aproximadamente 34% dos pacientes alcançam a terceira década de vida.

Por isto é oportuna uma especial reflexão a respeito do diagnóstico neonatal, considerando a hipótese da implantação do teste do pezinho ampliado. Em muitas partes

do mundo, o diagnóstico de FC está sendo estabelecido ainda no período neonatal pelos testes de inclusão dos recém-nascidos nos programas de triagem (Rosenstein et al., 1998). Os critérios para implantação de um programa de triagem neonatal para FC foram estabelecidos pela OMS (1968). Nesse programa, o diagnóstico é sugerido pela elevação dos níveis do tripsinogênio imunorreativo no sangue e confirmado pela análise de mutação ou teste do suor. Também tem sido utilizado em famílias que já tem pessoas com FC pregressa ou que na rotina da ultra-sonografia pré-natal em um dos seus membros foi detectada uma imagem ecogênica no intestino fetal, o que pode ser sugestivo de íleo-meconial em parentes com FC (Santos et al., 2005). Entretanto, não há um consenso sobre a realização da triagem neonatal para FC, devido ao custo e à relativa positividade do teste.

O método para mensuração da DMO utilizado neste estudo foi o *DEXA*, que mede tanto o esqueleto axial quanto o apendicular, sendo, portanto, capaz de avaliar o osso cortical e o trabecular, considerado o mais vulnerável à osteoporose. Uma das grandes vantagens do método é o baixo risco de exposição à radiação (30 vezes menor que a empregada no raio-X comum para as mesmas áreas). É considerado o método de escolha para medir a massa óssea, capaz de detectar perdas inferiores a 5%, enquanto o raio-X detecta perdas da massa óssea a partir de 30% a 50% (Campos et al., 2003). Pelos critérios definidos pela OMS em 1995, considera-se osteopenia o score-t entre -1 e -2,5, e osteoporose abaixo de -2,5. Para mensurar crianças e adolescentes utilizaram a mesma média da DMO de adultos jovens (20 a 30 anos). Este erro foi corrigido na interpretação da DMO apropriada para a faixa etária e os resultados são apresentados em termos de score-z, que considera a maturidade do esqueleto, o sexo, a idade, a estatura, o peso, a etnia e o grau de maturação sexual do paciente.

Apesar de na população estudada apenas 37 dos 46 adolescentes terem realizado o exame de DO, ao comparar as variáveis entre o grupo que fez e não fez o exame, não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre os dois grupos. Portanto, pode-se concluir que não houve viés de seleção e as perdas não influenciaram nos resultados obtidos e, na representatividade da amostra.

Os sítios estudados de DO foram o da coluna lombar e o do corpo inteiro. De todos os casos estudados observou-se que 54,1% dos pacientes tinham DO alterada. Estudo realizado por Bhudhikanok e colaboradores (1996) em 49 crianças, adolescentes e adultos com FC também encontrou osteopenia em 21 (42,8%) crianças e adolescentes. No estudo realizado no IFF observou-se maior comprometimento da DO da coluna lombar em 20 pacientes que realizaram exame, com a prevalência nesta amostra de 65% dos pacientes apresentando osteopenia e 35% deles com osteoporose. Isto pode ser explicado pelo fato de aproximadamente 65% das vértebras serem formadas por ossos trabeculares, que são os mais vulneráveis aos corticóides, às citocinas inflamatórias e à diminuição dos hormônios sexuais estradiol e testosterona, características presentes na FC. Além disso, o comprometimento da DO do corpo inteiro é menos vulnerável à doença óssea, porque grande parte do esqueleto é formado de osso cortical com mineralização mais resistente e tecido ósseo compacto, predominando nos ossos longos, colo do fêmur e parte do rádio. Trabalho de Ujhelyi e colaboradores (2004), em 44 pacientes detectou alta proporção de deformidades na coluna vertebral, afetando quase exclusivamente a estrutura das vértebras torácicas. Isto é importante porque na FC um ganho de massa óssea inadequado durante as primeiras duas décadas de vida contribui para o surgimento da doença mineral óssea, uma vez que a osteoporose do adulto é inversamente proporcional ao pico de massa óssea adquirido até o final da adolescência. Estes resultados demonstram que os pacientes com FC a partir dos seis anos de idade

devem ser acompanhados com exame de DO a cada dois ou três anos e, até anualmente, na presença de doença pulmonar e uso de corticóide oral (Kerem et al.,2005). Cabe ressaltar que, após o diagnóstico, a eficácia do tratamento medicamentoso da osteoporose é pequena e o ganho de massa óssea após dois anos é de apenas 5% a 10% na coluna lombar.

A média de idade na ocasião em que foi feito o diagnóstico de FC foi maior naqueles adolescentes com resultado de exame de DO alterada, embora não significante é considerado tardio. O diagnóstico mais cedo é essencial para a sobrevida do paciente com FC, sinalizando para a doença pulmonar, a doença pancreática, a piora do estado nutricional e os níveis hormonais diminuídos com inadequado ganho de massa óssea. Permite reconhecer e tratar a FC e suas múltiplas complicações, prevenindo o aparecimento dos fatores associados à doença óssea. As manifestações clínicas da osteoporose podem ocorrer muito cedo, já na infância e início da adolescência e não têm sido valorizadas (Hecher & Aris, 2004). Quanto mais cedo for o diagnóstico, maior a importância da intervenção multidisciplinar precoce na FC para a manutenção da saúde óssea.

No presente estudo houve maior prevalência de DO normal no sexo feminino. Entretanto, ainda que não significante estatisticamente, não houve prevalência de gênero nos pacientes que apresentaram DO alterada. O estudo de Conway e colaboradores (2000), em 140 adolescentes e adultos jovens, encontrou maior prevalência da doença mineral óssea no sexo masculino. Em 1979, quando foram feitos os primeiros trabalhos sobre doença óssea na FC, Mischler encontrou maior risco de desmineralização óssea em adolescentes do sexo feminino. A massa óssea dos indivíduos também pode ser influenciada em 70% pela carga genética. Esses dados são conflitantes, provavelmente

porque outros fatores associados à doença óssea influenciaram diferentemente nos resultados.

Na amostra com DO alterada, 40% dos adolescentes tinham baixa estatura e, embora sem significância estatística quando comparado aos pacientes com DO normal, este fato deve ser considerado porque a mineralização óssea tem seu início na vida fetal, e na população normal os ganhos de massa óssea são muito rápidos durante a adolescência, sendo 25% adquirido durante os dois anos que coincidem com o pico de velocidade da estatura. Um atraso de 6-12 meses nessa fase resulta em relativa desmineralização óssea com aumento do risco de fraturas (Bachrach, 2001; Silva et al., 2004). O déficit de estatura na FC, além de estar ligado ao estado nutricional, também pode ser devido à cifose, originada de microfraturas compressivas da coluna vertebral e da baixa DMO, mais freqüente em adolescentes e adultos jovens com FC.

Nos 37 adolescentes estudados com DO alterada, a média do IMC foi menor estatisticamente e 35% dos casos tinham baixo peso pelo IMC, apesar de não ser significativo. Em 1979, Mischler ao estudar 27 pacientes com FC de cinco a 24 anos, concluiu que 44% apresentavam desmineralização óssea e a maioria era de baixo peso. Conway (2000) não evidenciou em crianças e adolescentes com FC bem nutridos desmineralização óssea, entretanto, não esclarece se a adequação nutricional restaura a perda óssea. Frangolias e colaboradores em pesquisa realizada em 2003, relacionaram o IMC com a DO e também evidenciaram baixa DMO no quadril e vértebras em 85% daqueles com redução do IMC. Nos 46 adolescentes estudados no IFF, 21,7% dos casos também apresentaram baixo peso pelo IMC, embora não significativo estatisticamente. Isto evidencia que a nutrição é crítica no desenvolvimento do adolescente e o consumo de dieta inadequada pode alterar o crescimento somático, sobretudo do esqueleto, que atinge 90% de sua maturação até os 18 anos e pouco pode ser feito após essa idade. O

estado nutricional em pacientes com FC tem melhorado desde a introdução de suplementos enzimáticos pancreáticos e as recomendações de aumento da ingestão calórica diária. É relevante que os pacientes com FC recebam plano de tratamento dietético específico para a idade com base no envolvimento clínico, vigilância nutricional e tenham acesso ao treinamento e disponibilidade de material educativo nutricional (Pencharz & Durie, 2000; Wood et al., 2001). A desnutrição destes pacientes está associada à colonização e deterioração pulmonar em longo prazo, porque se relaciona com a redução da massa livre de gordura, perda da musculatura esquelética respiratória, depressão do sistema imunológico e aumento do gasto energético. É o ciclo vicioso entre desnutrição e infecção presente na FC. Por isso, o estado nutricional é um fator prognóstico da FC e associado à doença mineral óssea.

No presente estudo foi observado média menor da massa gorda corporal e da massa livre de gordura no exame dos pacientes com DO alterada, apesar da comparação com aqueles com DO normal não ser estatisticamente significativa. A alteração da composição corporal já aparece no início da vida do paciente com FC, cabendo à massa livre de gordura a parte metabólica ativa de alguns nutrientes, como o nitrogênio, o cálcio e o ferro. A Equação de *Slaughter* (1988) foi utilizada neste estudo porque a análise da massa livre de gordura e massa gorda corporal fornece mais informações de complicações sistêmicas na FC, em comparação aos índices antropométricos. Mas não deve ser utilizada para avaliação do estado nutricional isoladamente por ausência de parâmetros para a massa livre de gordura. Salamoni e colaboradores (1996), utilizaram o método de medida da composição corporal pelo *DEXA* ao estudar 14 pacientes na faixa de seis a 20 anos de idade e encontraram o conteúdo mineral ósseo e a composição corporal normais na população bem-nutrida com FC. Pereira e colaboradores (2005), estudaram a relação da função pulmonar com

composição corporal em 50 pacientes com FC na idade de sete a 17 anos, concluíram que nos pacientes com FC devido ao aumento do volume residual pulmonar pela retenção de ar o *DEXA* pode alterar a medida da massa gorda e da massa livre de gordura. Por isso, o *DEXA* pode superestimar a medida da composição corporal no doente pulmonar grave e não ser sensível o suficiente para detectar alterações iniciais em pacientes com doença pulmonar leve. Contudo, o conhecimento da composição corporal é fundamental, porque as doenças que interferem na absorção de nutrientes como observado na FC levam à diminuição do peso corporal e comprometimento da massa livre de gordura, contribuindo para o aparecimento precoce da osteoporose. Isto é relevante, porque a perda da massa livre de gordura também está relacionada com a atividade aumentada dos mediadores inflamatórios sistêmicos que ao promoverem o aumento do catabolismo induzem à anorexia, diminuindo a ingestão e absorção de nutrientes fundamentais na formação óssea, como o cálcio (Campos et al., 2003). Devido ao aumento da gravidade das infecções sistêmicas, os níveis circulatórios de proteína-C reativa, *TNF- α* e complexo elastase exacerbam o catabolismo, porque a liberação das citocinas aumenta os níveis séricos das catecolaminas com conseqüente lipólise, alteração da composição corporal e perda de tecido muscular. Existem portanto na FC importantes implicações da composição corporal na DMO e a permanente resposta catabólica da massa livre de gordura na diminuição da síntese protéica dos tecidos músculo-esquelético e conectivo ósseo, contribuindo para o aparecimento da caquexia e da osteopenia.

A maioria da população estudada apresentou os níveis de ingestão de calorias, cálcio e fósforo com um percentual de adequação acima do recomendado (Adde et al., 1997; *European Cystic Fibrosis Consensus*, 2005). A média de ingestão de cálcio (951,6mg) e fósforo (1337,9mg) foi menor nos pacientes que apresentaram DO alterada

e a média da ingestão calórica (2651,7 Kcal) foi maior naqueles com DO alterada, respectivamente, embora sem significância estatística. Mesmo com a média de ingestão calórica estar acima do preconizado, ainda assim mais de 10% dos casos estão abaixo do adequado, ainda que não significante estatisticamente, provavelmente porque o gasto metabólico ainda é maior devido às doenças pulmonares e às perdas na absorção de gorduras. Por isso, nossa atenção deve estar voltada para as grandes exigências de nutrientes e calorias na adolescência com FC, conseqüente ao acelerado crescimento, nível de gravidade da doença e atividade física praticada.

O comprometimento pulmonar, evidenciado pela presença de colonização bacteriana em 65% dos casos na DO alterada, apresentou uma associação positiva com a doença óssea. Este resultado está de acordo com Gronowitz e colaboradores (2003), que estudaram a DMO no paciente com crescimento normal e doença pulmonar e observaram que, apesar do peso e estatura normais, a baixa DMO está estreitamente relacionada à perda da função respiratória. Apesar dos valores médios do VEF1 e dos níveis grave, moderado e leve da função respiratória não serem estatisticamente significantes quando comparados com a DO normal, estão diminuídos na DO alterada. Entretanto, a lesão pulmonar secundária à inflamação tecidual pós-colonização é acompanhada do aumento da concentração de citocinas circulantes e precede a alteração da função pulmonar. Gibson e colaboradores (2003), estudaram os mediadores inflamatórios do pulmão produzidos pela estimulação das células epiteliais, macrófagos e neutrófilos da parede respiratória, e concluíram que a IL-1, o leucotrieno B4, a IL-8 e o TNF- α estimularam processos secretores e oxidativos. A ativação das citocinas desempenha efeito primário na patogênese da doença pulmonar, aumentando a viscosidade das secreções endobrônquicas e reduzindo o movimento mucociliar. Essa progressão deve ser extremamente valorizada, porque a colonização e a infecção

pulmonar representam a maior causa de morbidade e mortalidade na FC. A doença pulmonar altera o prognóstico da FC e está associada à doença mineral óssea.

Cabe uma observação do que é inflamação ou infecção no estudo dos efeitos da liberação das citocinas pós-colonização. A excessiva inflamação das vias aéreas pode ser devido ao persistente estímulo produzido pelas citocinas ou a uma irregularidade constitucional na regulação da produção destas citocinas pelas células da parede respiratória. A inflamação das vias aéreas no paciente com FC é frequentemente vista como uma resposta à infecção, mas estudo realizado por Courtney e colaboradores (2004), mostrou que inflamação e infecção são eventos iniciais na doença pulmonar da FC em crianças e adolescentes. Por isto, apesar da controvérsia, o mais provável é que ao iniciar o seu ciclo de inflamação e infecção, as citocinas desencadeiam a lesão e a destruição pulmonar.

Em relação à colonização do pulmão verificada neste trabalho, deve-se também refletir a respeito da questão da exacerbação pulmonar e das conseqüências da colonização crônica ou transitória na infecção endobrônquica por bactérias específicas da FC, com liberação maciça de citocinas circulantes para a doença mineral óssea (Jacques et al., 1998). Nos primeiros anos de vida, a bactéria mais comum neste tipo de infecção é o *Staphylococcus aureus*. Até um ano de vida o *Haemophilus influenzae* é a bactéria mais isolada de culturas das vias aéreas inferiores na FC. Na primeira década de vida aparece a colonização pela *PA*, um sinal característico da doença, sendo praticamente impossível sua erradicação definitiva, relacionado com a progressão da doença pulmonar. Desde 1970, entretanto, a nova bactéria conhecida como *BC* tornou-se o mais sério e agravante problema de colonização respiratória crônica, por causa do agravamento da função pulmonar na evolução clínica dos pacientes com FC (Gibson et al., 2003). O mais provável é que a co-colonização na FC pela *PA* e *BC* seja muito mais

deletéria para a evolução pulmonar do que a colonização por cada uma separadamente. Isto deve ser levado em conta no tratamento da infecção respiratória e na importância das medidas profiláticas tomadas nos longos períodos de internação para descolonização respiratória.

Sessenta por cento dos pacientes com insuficiência pancreática apresentaram DO alterada, apesar de não ser significativa. Este resultado deve ser valorizado porque mais de 90% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática exócrina, produzindo pequeno volume de suco pancreático, pobre em concentração enzimática e bicarbonato de sódio, estando em risco para o desenvolvimento da doença óssea devido à má absorção de vitaminas lipossolúveis (D e K) e lipídios e à deficiência nutricional (Gronowitz et al., 2003). Em todos os casos de insuficiência pancreática com DO alterada nos adolescentes estudados, os pacientes faziam uso de vitamina D e K. Um fato que não deve ser esquecido é que a sintomatologia da doença pancreática só se manifesta quando 98% do pâncreas foram destruídos. Por isso, o diagnóstico da doença pancreática deve ser sempre pesquisado para dar início à reposição enzimática e suplementação vitamínico-mineral.

Neste estudo em adolescentes com FC, 40% dos pacientes com DO alterada não faziam uso de vitamina D e K, embora estatisticamente não seja significativa. Este fato deve ser refletido, porque a reposição de vitamina D deve ser prática obrigatória mesmo naqueles com insuficiência pancreática. O estoque de vitamina D é essencial para o crescimento ósseo pela dificuldade da absorção de origem dietética, sendo convertida e armazenada no fígado em 25-hidroxivitamina D³, que vai ser convertida na forma ativa no rim em 1,25 –dihidroxivitamina D³ (Hecker & Aris, 2004). A ausência de reservas pode não assegurar a sua conversão, comprometendo a forma ativa que é responsável pela regulação da homeostase do cálcio, esse mais facilmente encontrado em várias

fontes alimentares animais e vegetais, desde sua absorção até o metabolismo do osso. De Schepper e colaboradores (1993), revelaram que a vitamina K é responsável pela carboxilação dos resíduos glutâmicos das proteínas séricas, incluindo a osteocalcina, uma proteína óssea não colágena que apresenta alta afinidade pelo cálcio livre, aumentando sua biodisponibilidade. A deficiência de vitamina K se associa com baixa DMO e aumento do risco de fraturas.

Notou-se que a presença de fratura por trauma leve foi mais freqüente nos pacientes com DO alterada. Ainda que estatisticamente não significante, este dado deve ser valorizado, porque a ocorrência deste tipo de fratura durante as atividades da vida diária pode ser o primeiro sinal da osteoporose. Buntain e colaboradores (2006), também observaram alto risco de fraturas em adolescentes com FC, principalmente das vértebras. Outros locais de fratura óssea podem alterar a evolução clínica da FC, como a fratura de costela, que causa dor torácica, podendo em decorrência de isso inibir o reflexo da tosse e a remoção de secreções das vias aéreas, acelerando o declínio da função pulmonar. A fratura debilita ainda mais o paciente portador de FC, muitas vezes de forma irreversível.

Neste estudo, apesar de não ser estatisticamente significante 10% dos pacientes com DO alterada não ficavam expostos ao sol ou quando expostos com tempo médio menor do que aqueles com DO normal. Os trabalhos de Thompson (1987) e Reiter e colaboradores (1984), correlacionaram as estações do ano com os níveis de vitamina D no sangue e demonstraram o aumento do risco de osteopenia com a diminuição de vitamina D sérica no inverno. Frangolias e colaboradores (2003), também observaram que a deficiência de 25 (OH) vitamina D³ pode estar aumentada, mesmo com correta suplementação de vitamina D. Isto demonstra a importância da exposição ao sol para a produção de vitamina D. A exposição deve ser diretamente na pele, onde o precursor

17-deidrocolesterol é transformado na sua forma ativa e todo esforço deve ser direcionado para estimular o adolescente com FC a realizar atividades ao ar livre favorecidas pelo clima ensolarado em determinadas estações do ano, na prevenção da doença óssea.

Apenas 10% da população estudada apresentou teste de intolerância oral à glicose com a DO alterada. Embora sem significância estatística isto é um fato que deve ser levado em consideração, porque o *diabetes mellitus* e a doença óssea paralelamente aumentam com a idade e a disfunção exócrina pancreática. O aumento da expectativa de vida de dois para mais de 30 anos em apenas três décadas propiciou o aparecimento de novas complicações da FC, como a doença óssea e o *diabetes mellitus* relacionado com a FC. O diabetes por falência do pâncreas endócrino ainda é uma complicação pouco conhecida quando relacionada com a FC, que se inicia com perda de peso, declínio da função pulmonar, insuficiência pancreática e lesão óssea. Kerem e colaboradores (2005), evidenciaram que o principal fator na fisiopatogenia do diabetes seria a perda da arquitetura por fibrose e a infiltração gordurosa do pâncreas. Botton e colaboradores (2003), confirmaram a incidência de *diabetes mellitus* em cinco a 10% de adultos jovens com FC. Soejima & Landing (1986), associaram a alteração da massa óssea no diabetes juvenil sem FC com mecanismos de disfunção pancreática, mas sem concluir por uma provável associação metabólica. Abrams & O'Brien (2004), estudaram a relação na FC entre a redução da massa óssea e a perda do cálcio urinário na criança diabética. Eles evidenciaram que a acidose metabólica, intermitente no diabetes, também estimula a reabsorção óssea, porque aumenta a excreção urinária de cálcio com efeitos sobre a massa óssea.

Não foi observado o uso de corticoterapia oral na população estudada e o corticóide inalado foi utilizado por 11 pacientes com DO normal e alterada, porém essa

associação não apresentou diferença estatisticamente significativa. Balfour-Lynn (2002), também observou que a corticoterapia inalada, mesmo em altas doses, possui pouco efeito na DO e nas fraturas. Este resultado está de acordo com Abrams & O'Brien (2004), que demonstraram que a budesonida inalada no tratamento da criança asmática não afetou a DMO. Bhudhikanok e colaboradores (1996), estudando 21 adolescentes com menos de 18 anos em uso de corticóide oral, encontraram 38% de pacientes com osteopenia e concluíram que o uso de corticóide sistêmico é fator de risco para doença mineral óssea.

O *European Cystic Fibrosis Consensus* (2005), recomendou a pesquisa de osteoporose familiar nos pacientes com FC. Neste estudo no IFF, observou-se que apenas 20% daqueles que tinham DO alterada apresentaram história familiar de osteoporose. Ainda que sem significância estatística este resultado pode não retratar a realidade, devido ao desconhecimento da osteoporose em parentes mais distantes e da importância do exame de DO para a prevenção da doença óssea numa determinada faixa de idade de maior risco.

Na população estudada no IFF, não houve prática de atividade física em 30% dos pacientes que apresentaram DO alterada. O paciente com FC geralmente é sedentário, exceto quando estimulado a participar de alguma atividade. Este fato também se deve às intercorrências clínicas, sobretudo respiratórias, ao tempo dedicado nos procedimentos fisioterápicos, ao cumprimento dos horários das medicações e orientações dietéticas e às inúmeras consultas médicas e cuidados terapêuticos necessários à sua sobrevivência. Entretanto, poucos estudos foram realizados sobre o impacto na formação óssea dos exercícios físicos em crianças e adolescentes com FC. Selvadurai e colaboradores (2002), utilizaram uma amostra de 49 pacientes de oito a 16 anos de idade, antes e após internação hospitalar por exacerbação de infecção pulmonar,

para avaliação dos resultados alcançados com a atividade física regular. Essa avaliação mostrou que o treinamento físico melhorou o VEF1, o IMC e a massa muscular. Isto demonstra a importância da atividade física e que esta deve ser estimulada nos adolescentes com FC estudados no IFF, apesar de não ser estatisticamente significativa, sobretudo os exercícios praticados com auxílio de pesos contra a gravidade. Algumas atividades, como fisioterapia com pesos, andar e correr, têm ainda mais efeito sobre os ossos. A perda de 1% da massa óssea durante uma semana de inatividade física leva cerca de um ano para ser recuperada.

O tratamento da FC tem aumentado a expectativa e a qualidade de vida para milhares de pacientes. Graças a esse interesse, providências têm sido buscadas para o efetivo controle da doença óssea, usando todos os meios disponíveis da tecnologia nutricional e farmacêutica. Com relação aos adolescentes, desde o primeiro relato em 1979, a doença óssea em pacientes com FC tem recebido lento mas progressivo ganho de atenção por parte dos pacientes e familiares, clínicos e pesquisadores.

CAPÍTULO VI- CONCLUSÕES

Encontramos uma prevalência de 54,1% de doença mineral óssea na população estudada de adolescentes com FC no IFF. A DO da coluna lombar foi a mais acometida e apresentou maior prevalência de osteopenia nos pacientes com FC do sexo feminino e osteoporose naqueles do sexo masculino. Os ossos trabeculares estão mais presentes na coluna vertebral e são, anatômica e metabolicamente, os mais vulneráveis à diminuição da DMO. A imobilidade física causada pela dor torácica provocada pelas fraturas das vértebras e costelas e, em decorrência disso, com inibição do reflexo da tosse e a impossibilidade de realização de fisioterapia respiratória, agravam o problema pulmonar na FC.

Neste estudo o comprometimento do estado nutricional com alteração da DMO foi evidenciado pela diminuição dos índices antropométricos peso, estatura e IMC. Identificamos, portanto, quatro mecanismos de desnutrição: anorexia, má-absorção, má-digestão e aumento do gasto energético basal. A falha em secretar bicarbonato e água leva à retenção de enzimas no pâncreas e o epitélio intestinal, por ausência de secreção de cloro e água, não elimina as mucinas e outras macromoléculas secretadas a partir das criptas intestinais. Absorção inadequada de nutrientes reduz o peso corporal, acelera a depressão do sistema imunológico, diminui o crescimento somático e a formação dos ossos e altera a composição corporal. O comprometimento da composição corporal foi evidenciado neste estudo de adolescentes com FC pela diminuição da massa livre de gordura e da massa gorda corporal. Ao sofrer o catabolismo protéico pela ação das citocinas, com a perda da massa livre de gordura, ocorre redução da síntese protéica do tecido músculo-esquelético e conectivo ósseo, acelerando a caquexia. As citocinas também induzem à anorexia pela exacerbação do catabolismo, diminuindo a ingestão de nutrientes importantes na formação óssea, como o cálcio e a vitamina D.

Consequentemente na FC, o aumento do metabolismo intermediário pelos mediadores inflamatórios e o consumo de ATP para a produção de anticorpos e reação antiinflamatória, leva ao aumento do gasto energético e à diminuição do peso corporal.

A ingestão de nutrientes indispensáveis à formação óssea como o cálcio e o fósforo estavam diminuídos e abaixo do recomendado entre os adolescentes com a DMO alterada.

A prevalência da insuficiência pancreática encontrada nos adolescentes fibrocísticos com a DMO alterada foi alta. No pâncreas exócrino a ausência do canal de cloro regulado pela AMPc presente na membrana apical do epitélio do ducto pancreático limita a secreção de bicarbonato para dentro do ducto, responsável pelos lançamentos da lipase e amilase no duodeno, que ao permanecerem retidos no órgão levam à destruição de quase todo o tecido pancreático. A deficiência de enzimas pancreáticas prejudica a absorção da gordura ingerida, das vitaminas lipossolúveis D e K e do cálcio, indispensáveis na formação e manutenção do osso.

A reposição de vitamina D e K, essenciais na absorção do cálcio, transporte e reserva mineral para a matriz orgânica, não esteve presente em quase metade dos adolescentes com FC estudados com alteração da DMO. O estoque de vitamina D é essencial para o crescimento ósseo e sua absorção no fibrocístico pode estar diminuída pela deficiência de enzimas pancreáticas. A ausência de reservas pode não assegurar a sua conversão sistêmica ou pela pele, na forma ativa que é responsável pela regulação da homeostase do cálcio. A vitamina K é responsável pela carboxilação dos resíduos glutâmicos das proteínas séricas não colágenas que apresentam alta afinidade pelo cálcio livre, aumentando sua biodisponibilidade. A reposição de vitamina D e K foi evidenciada neste estudo em todos os casos de insuficiência pancreática. Contudo, os

níveis séricos de vitamina D e K devem ser monitorados independentemente da função pancreática.

O diabetes *mellitus* relacionado à FC foi encontrado entre os adolescentes estudados com alteração da DMO. Este resultado encontra-se na faixa de incidência citada pela literatura científica. Provavelmente, devido à fibrose e infiltração gordurosa das ilhotas do pâncreas, o diabetes endócrino ocorre concomitante à insuficiência pancreática exócrina na FC. No diabetes, a deficiência de insulina promove o balanço negativo da fração protéica e acelera o catabolismo e o consumo da massa muscular, características da FC. Nos adolescentes, o diabetes relacionado à FC está associado com piora do estado nutricional, da função pulmonar e da sobrevida e o fibrocístico, sem tratamento insulínico precoce, pode apresentar diminuição do crescimento, do peso corporal e da massa óssea.

A prevalência da doença pulmonar nos adolescentes estudados com a DMO alterada foi alta, manifestada pela diminuição do VEF1 e aumento da colonização bacteriana. A presença de bactérias específicas da FC nos espaços peribrônquicos e endobrônquicos está associada com intensa resposta inflamatória. A característica biofísica específica do pulmão na FC é a diferença de potencial elétrico transepitelial aumentada detectada nos epitélios das vias respiratórias, que exibem taxas aumentadas de transporte de sódio e permeabilidade diminuída ao íon cloro, produzindo secreções desidratadas e pouco depuradas. Com presença de secreção mucopurulenta nos bronquíolos, as alterações de hiperinsuflação radiológica tornam-se mais evidentes. Sobrevém, a seguir, liberação de grande quantidade de mediadores inflamatórios responsáveis pela fisiopatogenia da doença pulmonar, na seguinte seqüência de eventos em cadeia: proteólise do tecido respiratório de revestimento, dilatação das vias aéreas, bronquectasias, atelectasias e pneumonias, formação de cistos e hipertensão pulmonar e

lesão pulmonar irreversível. As citocinas, consecutivamente, estimulam a reabsorção óssea pela ativação dos osteoclastos e inibição dos osteoblastos, produzindo osteopenia e osteoporose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams SA, O'Brien KO. Calcium and bone mineral metabolism in children with chronic illness. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 13-32.
- Adde FV, Dolce P, Tanikawa CE, Uehara DY, Cardoso AL, Rosov T, et al. Suplementação dietética em pacientes com fibrose cística. *J Ped* 1997; 73 (5): 317-23.
- Allen JR, MaCauley JC, Selby AM, Waters DL, Grusa MA, Baur LA, et al. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 15-9.
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
- Anção MS, Cuppari L, Draibe AS, Sigulem D. Programa de apoio à Nutrição- NutWin-Versão 1,5. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde- SPDM-UNIFESP/EPM, 2002. CD- ROM.
- Anjos LA. Vigilância nutricional em adultos: experiência de uma unidade de saúde atendendo população favelada. *Cad Saúde Pública* 1992; V-8, n.1, p 5-21.
- Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontges O. Severe osteoporose before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109 (5):1176-1.
- Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AP, Hensler M, Lark RK et al. Efficacy of Alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respiratory Crit Care Med* 2004; 169: 77-82.
- Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 22-7.
- Balfour-Lynn IM. Asthma in CF: Corticosteroids. *Ped Pulmonol* 2002; S 3.4: 101-2; S 16.2: 166-67.
- Barnes PJ, Karin M. Mechanisms of disease: nuclear factor- (kappa) B- a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
- Baroncelli GI, De Luca F, Magazzú G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Ped Resear* 1997; 41 (3): 397-403.
- Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; p. 103-11.
- Boat TF. Fibrose cística. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Tratado de Pediatria*. Editora Elsevier; 2003, p. 1296-1308.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatric Gastroenterol Nut* 2002; 35(3) : 246-59.

Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff. Muskuloskeletal manifestations in cystic fibrosis. *J B Spine* 2003; 70: 327-35.

Boucher RC. Human airway ion transport. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 271-81 (part 1 of two parts); 150: 587-93 (part 2 of two parts).

Boucher RC. Fibrose Cística. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K J, editors. *Harrison Medicina Interna*. Rio de Janeiro: MacGraw Hill; 1998., p. 1545-48.

Brousse C, Nguyen-Plantin S, Friard S, Grenet D, Stern M. Étude de la densité minérale osseuse chez des patients insuffisants respiratoires chroniques. *Rev Mal Resp* 2001; 18: 411-415.

Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, 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; 59:149-155.

Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Woug JCH, Batch J. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 146-54.

Cabello GMK, Moreira AF, Horovitz et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in two population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Hum Biology* 1999; 71 (2): 189-96.

Campos LMA, Liphous BL, Silva CAA, Pereira RMR. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Ped* 2003; 79 (6): 481-88.

CDC/NCHS/2000. Growth Charts. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Hyattsville. Available <http://www.cdc.gov/growthcharts/> (This page last rewied in july, 2006 e acessada em 20082006).

Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White h, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associate factors. *Thorax* 2000; 55: 798-804.

Conway SP. Impact of lung transplantation on bone metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Ped Resp Rev* 2001; 2: 324-31.

Courtney JM, Ennis M, Elbom JS. Citokines and inflamatory mediators in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3: 223-231.

DataSus, Ministério da Saúde. Estatísticas Vitais- mortalidade e nascidos vivos. Fonte: Informações em Saúde sobre nascidos vivos: Brasil e Rio de Janeiro, 2001-2002. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php> (acessado em 19/SET/2005).

De Vizia, Raia V, Spano C, Paulidis C, Caruzzo A, Alessio M. Effect of na 8- month treatment with w-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *J Parent and Ent Nutr* 2003; 27 (1): 52-7.

De Schepper J, Smith J, Dab I, Piepsz A, Jonckheer M, Bergmann P. Low serum bone gamma carboxyglutamic acid protein concentrations in patients with cystic fibrosis: correlation with hormonal parameters and bone mineral density. *Horm Res* 1993; 39: 197-201.

Dia RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. *Testes de Função Respiratória- Do Laboratório à aplicação com 100 exercícios para diagnósticos*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000.

Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Anormal eletrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549.

Dwyer J. Avaliação do consumo alimentar, Capítulo 58. Ross AC, Olson JA, Shils ME, Shike M, editores. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*, 9ª Edição. São Paulo: Ed Manole., 2003, p. 1006-20.

Elborn JS, Cordon SM, Western PJ, MacDonald IA, Shale DJ. Tumour necrosis factor- α , resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. *Clin Science* 1993; 85: 563-68.

Endres S, Ghorbeni R, Kelly VE, Georgilis K, Lonneman G, Van der Meer JWM, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J of Med* 1989; 320(5): 265-71.

EpiInfo 2000- a database and statistics program for public health professionals for use on Windows 95, 98, NT, and 2000 computers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2000.

European Cystic Fibrosis Consensus. Editorial: European Cystic Fibrosis Society Consensus on standards- a roadmap to best care. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 1-5.

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age ten years. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1169-75.

Frangolias DD, Paré PD, Kendle DL, Davidson AGF, Wong L, Raboud J et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: 163-70.

Freedman SD, Blanco PG, Zamon MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004; 305 (6): 560-69.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.

Gong EJ, Spear BA. Adolescent growth and development: implications for nutritional needs. *J Nutr Educ* 1988; 20(6): 273-79.

Gong EJ, Heald FP. Diet, nutrition and adolescence. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern nutrition in health and disease*. Local: Lea & Ferbiger;1994, p.759-69.

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; 14: 404-11.

Grisi S, Escobar AMU. In: Adde FU, Nakaia CMA, Cardieri JMA, et al. *Prática Pediátrica, Fibrose Cística*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p. 487-90.

Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mllström D, Strandvik. Decreased bone mineral density in normal growing patients cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 688-93.

Hammond K, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *N Engl J Med* 1991; 325: 769-74.

Hanly JG, McKeene MJ, Quigley C, Freaney R, Muldowney FP, Fitzgerald MX. Hypovitaminosis D and response to supplementation in older patients with cystic fibrosis. *Q J Med* 1985; 219:377-85.

Hecker TM, Aris RM. Management of osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *Drugs: Therap in Pract* 2004; 64(2): 133-47.

Ionescu AA, Evans D, Pettit RJ, Nixon LS, Stone md, Shale DJ. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124: 2220-228.

Jacques I, Derelle J, Weber M, Vidailhet M. Pulmonary evolution of cystic fibrosis patients colonized by *Pseudomonas aeruginosa* and for *Burkholderia cepacia*. *Eur J Paediatr* 1998; 157: 427-31.

Johnson MR, Ferkol TW, Sepherd RW. Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis. *J C Fibrosis* 2006; 5: 53-58.

Kerem E, Conway S, Elborn S, Heigerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis:a European Consensus 2005. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7-26.

Khan TZ, Wagner JS, Boat T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1075-82.

Kiesewetter S, Macek MJ, DavisC, Curristinn SM, Chu C, Graham C, et al. A mutationin in the transmembrane conductance regulator gen produces different phenotypes depending on chromossomal background. *Nat Genet* 1993; 5: 1993; 5: 274-8.

Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Development* 2001; 65 (suppl): 53-61.

Laredo Filho J, Antonio Pinto J, Masiero D. Doenças osteometabólicas. In: Herbert S, Xavier R, organizadores. *Ortopedia e Traumatologia*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1995, p. 291-2.

Laursen EM, Molgaard C, Michaelson FF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 235-240.

Lazaretti-Castro ML. Por que medir densidade mineral óssea em crianças e adolescentes? *J Pediatr* 2004; 80 (6): 439-40.2004; 114: e337-45.

Lohman TG, Houtkooper LB, Going SG, Hall MC. Validity of bioelectric impedance for body composition assessment in children. *J Appl Physiol* 1989; 66(2): 814-21.

Lipuma JJ, Spilker T, Gill LH, Campbell III PW, Liu L, Manenthiralingan E. Disproportionate distribution of *Burkholderia cepacia* complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Med* 2001; 164: 92-6.

Marin VB, Velandia S, Hunter B, Gattes V, Fielbaum O, Herrera O, et al. Energy expenditure, nutrition status and body fibrosis. *Nutrition* 2004; 20: 184-86.

Martkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Illich JZ, Goel PK, Wrigth JQ et al. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 799-808.

Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB: Demineralization in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1979; 133: 632.

Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beell RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diab Res Clin Pract* 1999; 45: 61-73.

Olivier KN, Weber DJ, Wallace Jr RJ, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculosis mycobacteria I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 828-34.

Parrel PM & Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for $\Delta F508$ cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97: 524-28.

Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 2005; 39: 276-80.

Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19 (6): 387-94.

Raskin S, Phillips JA, Kaplan G, MaClaire M, Unencak-Jones C, Rozov T, et al. Geographic heterogeneity of four common worldwide cystic fibrosis non $\Delta F508$ mutation in Brazil. *Hum Biol* 1997; 69 (1): 75-88; 1999; 71(1): 111-21.

Reiter EO, Brugman SM, Pike JW, Pitt M, Dokoh S, Haussler MR. Vitamin D metabolites in adolescents and young adults with cystic fibrosis: Effect of sun and season. *J Pediatrics* 1985; 106(1): 21-6.

Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística- do pediatra ao especialista. *J Ped* 2002; 78 (2): S171-S186.

Riordan JR. Cystic fibrosis as a disease of misprocessing of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator glycoprotein. *Am J Hum Gen* 1999; 1499-1504.

Rosenstein BJ & Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132 (4) 589-95.

Salamoni F, Malgaard C, Michaelsen KF et al. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child* 1996; 74: 314-8.

Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Ped* 2005; 81 (3) 240-4.

Schroeder SA, Gaughan PM, Swift M. Protection against bronchial asthma by CFTR Δ F508 mutation: a heterozygote advantage in cystic fibrosis. *Nat Med* 1995; 1: 703-05.

Schulze KJ, O'Brien KO, Germainlee EL, Baer DJ, Leonard ALR, Rosenstein BJ. Endogenous fecal losses of calcium compromise calcium balance in pancreatic-insufficient girls with cystic fibrosis. *J Pediatrics* 2003; 143: 765-71.

Selvadurai HC, Blimkie CJ, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 2002; 33: 194-200.

Shane E, Silverberg SJ, Donovan D et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101: 262-9.

Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AST, Dalmas JC. Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para a aquisição da massa óssea. *J Pediatrics* 2004; 80 (6): 461-7.

Silva Filho LVF, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Adde FV, Rodrigues JC, Raskin S, Rozov T. Cystic fibrosis with normal sweat chloride concentration- case report. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2003; 58 (5): 260-262.

RDA- Recommended Dietary Allowance National Research/1989. The ASPEN-American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Support Practice Manual, 1998.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfes S, Steinkamp G, Heiferman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibr* 2002; 1: 51-75.

Slaughter MH, Lohman TG, Boilean RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; 5: 709-23.

Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC. Influences on skeletal mineralization in children and physical activity. *J Pediatrics* 1994; 125 (2): 201-07.

Soejima K & Landing BH. Osteoporosis in juvenile-onset diabetes mellitus: morphometric and comparative studies. *Ped Pathology* 1986; 6: 289-299.

Sood M, Hambleton G, Supre M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84: 516-20.

Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2^aed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.

Thompson GN. Determinants of serum vitamin D levels in preadolescent cystic fibrosis. *Act Paed Scand* 1987; 76: 962-64.

Ujhelyi R, Treszl A, Vásárhelyi B, Holics K, Tóth M, Arató A et al. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(4): 401-06.

Van de Kamer JH, Huinink B, Weyer HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; 177 (1): 347-55.

Viana AMH, Mesquita ERL. Análise de mutações do gene CFTR em indivíduos com sinais clínicos sugestivos de Fibrose Cística. *Rev Hosp Univ/UFMA* 2003; 1 (1/2): 12-20.

Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Dietet* 2003; 16: 225-31.

Wood LG, Fitz DA, Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J AM Coll Nutr* 2001; 20: 157-65.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to ecreening for post-menopausal osteoporosis. Geneva, The WHO Study Group: World Health Organization; 1994 (WHO Technical Report Series – 843).

Yattes AA, Schhickler AS, Sutor CW. Dietary References Intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, Bvitamins, and choline. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(6): 699-706.

Yen D, Hedden D. Multiple vertebral compression fractures in a patient teated with corticosteroids for cystic fibrosis. *Can J Surg* 2002; 5 (45): 383-384.

Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bettioli H, Barbieri MA. Acompanhamento do Crescimento. *J Ped* 2003; 79 (1) 523-32.

Zemel BS, Jewad A, Fitz SS, Stallings V. Longitudinal relationship among nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation, National Cystic Fibrosis Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137 (3): 374-80

APÊNDICES**APÊNDICE I****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto:

PREVALÊNCIA DE DOENÇA MINERAL ÓSSEA EM ADOLESCENTES
PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA

Pesquisador responsável:

Reinaldo José do Amaral Caldeira

Orientadoras:

Prof^a. Dr^a. Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Prof^a. Dr^a. Vânia Matos Fonseca

Instituição: Instituto Fernandes Figueira - IFF/FIOCRUZ

Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro/RJ – Tel: 25541700.

Nome do paciente: _____

Prontuário: _____

Eu, abaixo assinado, declaro ter lido ou ouvido a leitura do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e informo estar ciente do que se segue:

A pesquisa está sendo realizada para investigar a prevalência de doença mineral óssea em adolescentes portadores de Fibrose Cística.

O término do desenvolvimento do esqueleto e o ganho de massa óssea são mais rápidos durante a adolescência, por isso a perda da saúde do osso nesta faixa de idade pode comprometer o crescimento, reduzindo a altura desses adolescentes, podendo levar ao enfraquecimento ósseo e fraturas. O tratamento com medicamentos nesses casos pode ter efeitos colaterais, o que valoriza mais o tratamento preventivo, antes da perda da saúde do osso.

Para realizar este trabalho precisamos conhecer uma série de dados referentes ao seu (sua) filho (a), porque a saúde do osso está relacionada com a alimentação, uso de remédios para tratamento das doenças dos pulmões, pâncreas, intestino e fígado, hábitos de vida diária de cada paciente, e realização de alguns exames complementares solicitados pelos Ambulatórios de Pneumologia e Nutrição.

Os dados obtidos para a pesquisa serão retirados do atendimento de rotina de seu filho(a) como: peso e estatura; avaliação nutricional; aplicação questionário sobre suas atividades diárias; e densitometria óssea, método que utiliza baixo nível de radiação.

A pesquisa contribuirá, portanto, para melhorar o tratamento nutricional e clínico, prevenção e diagnóstico precoce de doenças ósseas desses pacientes, e conseqüente melhora da qualidade de vida.

O segredo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como a identidade do responsável e da criança.

Os responsáveis receberão uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e poderão fazer quaisquer perguntas antes, durante e depois da pesquisa, com direito de se recusar a participar, ou desistir da participação a qualquer momento, sem que o atendimento da criança no Instituto Fernandes Figueira seja prejudicado ou impedido.

Os resultados obtidos na pesquisa tornar-se-ão públicos através da Dissertação de Mestrado e de publicações/divulgações em eventos científicos, e os nomes dos voluntários não serão revelados;

O estudo, portanto, não apresenta riscos ou danos para os entrevistados/pacientes e/ou para o pesquisador;

O material com os dados ficarão sob a guarda do pesquisador.

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

Assinatura do Pesquisador

Assinatura da mãe ou responsável

APÊNDICE III

TABELA DE PERDAS DA AMOSTRA ESTUDADA

Tabela de perdas da amostra de adolescentes com fibrose cística atendidos no IFF de maio a junho, 2006.

Variáveis	N	%	Motivo
Prova de função respiratória (VEF₁)	1	2,1	Encefalopatia.
Osteoporose	2	4,3	Ausente à consulta.
Exposição ao sol	2	4,3	Ausente à consulta.
Fraturas	2	4,3	Ausente à consulta.
Densitometria óssea	9	19,5	Não comparecimento para exame.

ANEXOS

**ANEXO I APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Instituto Fernandes Figueira

FIOCRUZ

Título do Projeto de Pesquisa: Prevalência da doença mineral óssea nos adolescentes com Fibrose Cística.

APROVADO EM 31/05/2006:

Nº. CAEE: 0271.0.008.000-5

Nº. FOLHA DE ROSTO: 74760

Nº. REGISTRO NO CEPIFF 048/05