

# Doença óssea relacionada com a fibrose quística: uma complicação recente

Kátia Cardoso<sup>I</sup>; Luísa Pereira<sup>II,III</sup>; Celeste Barreto<sup>III</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Passaram mais de sete décadas desde a primeira descrição da fibrose quística enquanto doença fatal. Desde então, a assistência clínica destes doentes em Centros Especializados, assim como os progressos científicos na investigação, refletiram-se significativamente na melhoria da qualidade de vida e da esperança média de vida e como resultado os doentes atingem a idade adulta, o que inicialmente não era observado. Paradoxalmente, este aumento na sobrevida fez surgir novas complicações da doença bem como problemas decorrentes da terapêutica prolongada. A doença óssea relacionada com a fibrose quística surge assim como uma das complicações frequentes decorrente da maior sobrevida. Desde a sua primeira descrição em 1979 tem sido publicado um elevado número de artigos relativos a esta complicação secundária da fibrose quística.

**Objetivos:** Neste artigo pretendemos rever a literatura relacionada com as várias áreas de investigação em torno da doença óssea associada à fibrose quística resumindo os aspetos mais relevantes sobre esta problemática.

**Desenvolvimento:** Ao longo do artigo os autores salientam os conhecimentos sobre a epidemiologia, fisiopatologia e clínica, e descrevem as recomendações mais atuais relativas ao diagnóstico, prevenção, terapêutica e vigilância da doença óssea relacionada com a fibrose quística.

**Conclusões:** A etiologia multifatorial e a interdependência e complexidade dos mecanismos patológicos subjacentes salientam a importância do acompanhamento dos doentes com doença óssea relacionada a fibrose quística em centros especializados que possibilitem um seguimento pluri e interdisciplinar integrado e diferenciado.

**Palavras-chave:** Criança, doença óssea relacionada com a fibrose quística.

## INTRODUÇÃO

A fibrose quística (FQ) é uma doença hereditária monogénica com expressão clínica multissistémica caracterizada por doença pulmonar crónica e má absorção devido à insuficiência pancreática, com consequente má nutrição. É a doença genética com transmissão autossómica recessiva mais frequente na população caucasiana<sup>(1)</sup>. Um estudo recente compreendendo 24 centros europeus nacionais e regionais e baseado em dados resultantes do rastreio neonatal estima uma incidência média de FQ de 1:3500 novos casos por recém-nascidos rastreados por ano<sup>(2)</sup>. Adicionalmente, outro estudo envolvendo 27 países europeus, incluindo Portugal, aponta para uma prevalência média calculada de 0.737 doentes com FQ por 10.000 habitantes, sendo a prevalência para Portugal de 0.271 e a incidência estimada de 1:6000 casos por nados vivos<sup>(3)</sup>. Nos Estados Unidos a prevalência é de 0.797 doentes com FQ por 10.000 habitantes<sup>(4)</sup>.

Passaram mais de sete décadas desde a primeira descrição da FQ enquanto doença fatal e desde então doentes, prestadores de cuidados e cientistas de todo o mundo têm partilhado as suas experiências, conhecimentos e recursos num esforço conjunto para melhorar a sobrevida destes doentes. Como resultado, diversos progressos têm sido feitos e os doentes atingem a idade adulta com boa qualidade de vida, o que inicialmente não era possível. De acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation* referentes a 2009, ao longo das últimas duas décadas a esperança média de vida para pessoas com FQ aumentou significativamente: em 1985 era de 27 anos e em 2009 de 35,9 anos<sup>(5)</sup>. Este aumento na sobrevida fez surgir novas complicações da doença bem como problemas decorrentes da terapêutica prolongada. A doença óssea surge assim como uma das complicações frequentes decorrente da maior sobrevida.

A doença óssea relacionada com a FQ foi inicialmente descrita em 1979 em dois estudos que documentaram menor densidade mineral óssea (DMO) em doentes com FQ comparativamente com controlos da mesma idade<sup>(6,7)</sup>. Desde então, tem sido publicado um número elevado de trabalhos científicos sobre esta problemática<sup>(8-13)</sup>.

## OBJETIVOS

Neste artigo pretendemos sumarizar os conhecimentos mais atuais sobre a epidemiologia, fisiopatologia e clínica e estabelecer orientações relativas ao diagnóstico, prevenção, terapêutica e vigilância desta complicação secundária da FQ.

Nascer e Crescer 2013; 22(4): 227-233

<sup>I</sup> S. Pediatria Médica, Dep. Pediatria, CH Lisboa Norte, H Santa Maria, 1649-035 Lisboa, Portugal. katiacardoso@gmail.com

<sup>II</sup> Centro Especializado de Fibrose Quística, U. Pneumologia Pediátrica, S. Pediatria Médica, Dep. Pediatria, CH Lisboa Norte, H Santa Maria, 1649-035 Lisboa, Portugal. mluisafpereira@gmail.com; celeste.barreto@chln.min-saude.pt

<sup>III</sup> Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 1649-035 Lisboa, Portugal

## DESENVOLVIMENTO

### Definições

A nomenclatura relacionada com o metabolismo e patologia óssea é por vezes confusa e incorretamente utilizada, pelo que se torna importante esclarecer alguns conceitos. Os doentes com FQ podem desenvolver baixa densidade mineral óssea (DMO) por osteoporose e/ou por osteomalácia por défice de vitamina D. A osteoporose é uma doença esquelética sistémica caracterizada por diminuição global da massa óssea e alterações da microarquitetura, ou seja rarefação do osso, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade para a ocorrência de fraturas. A osteomalácia desenvolve-se por diminuição do conteúdo mineral do osso e consequente aumento da proporção de osso não mineralizado<sup>(14)</sup>. A definição de osteoporose da Organização Mundial de Saúde como um valor T-score de DMO na coluna lombar e/ou colo do fémur, medido por densitometria óssea, 2,5 SD abaixo da média para o adulto jovem, o qual se associa a um aumento do risco de fraturas, está apenas validado para a mulher pós-menopausa<sup>(15)</sup>. Noutras situações a relação entre DMO e risco de fratura não foi ainda estabelecida. Por este motivo, na literatura sobre o tema, é utilizada a designação de doença óssea relacionada com a fibrose quística com um significado genérico. A expressão baixa DMO relacionada com a FQ refere-se a crianças ou adultos com FQ com um Z-score de DMO abaixo de -2 (ajustados para a idade e para o sexo) e o termo osteoporose no contexto da FQ fica reservado aos doentes com história de fraturas<sup>(12)</sup>. A osteopénia define-se por um T-score ou Z-score superior ou igual a -2 e inferior a -1<sup>(12-15)</sup>.

### Prevalência

Depois da primeira descrição da doença óssea associada à FQ, dezenas de estudos procuraram determinar a prevalência de baixa DMO e fraturas nestes doentes, demonstrando que a baixa DMO é frequente e pode ocorrer em todas as idades<sup>(16)</sup> mas sobretudo em adolescentes pós-pubertários e adultos<sup>(13)</sup>. A heterogeneidade destes estudos em relação às características demográficas e clínicas dos doentes dificulta a interpretação dos resultados, mas globalmente apontam para prevalências de baixa DMO de 10-34% e de osteopénia até 85%, sendo a frequência em crianças de 17-24% e 28-47%, respetivamente<sup>(17-23)</sup>. Por outro lado, outros estudos demonstram DMO normal em crianças pré-púberes<sup>(24-31)</sup>. Os dados sobre a ocorrência de fraturas em doentes com FQ são contraditórios. Alguns demonstram uma prevalência aumentada (17-27%) de fraturas de costelas e vértebras (redução superior a 20% da altura anterior da vértebra em relação à altura posterior), assim como de fraturas de outras localizações associadas a história de traumatismo<sup>(24,32)</sup>. No entanto, alguns estudos mais recentes demonstraram que nas crianças não parece haver um aumento do risco de fraturas<sup>(18,33)</sup>.

### Etiologia e Fisiopatologia

A doença óssea associada à FQ tem origem num conjunto de fatores que atuam de forma independente ou que se

potenciam entre si. Os fatores de risco atualmente identificados incluem: resposta inflamatória sistémica à infeção pulmonar, défices nutricionais, nomeadamente de cálcio e vitaminas D e K, inatividade física, uso de corticóides, atraso pubertário e hipogonadismo, insuficiência pancreática e diabetes mellitus relacionada com a FQ<sup>(10)</sup>. O papel do gene da FQ, que codifica a síntese da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), enquanto fator de risco com efeito direto na fisiopatologia da doença óssea é controverso.

#### *Resposta inflamatória sistémica à infeção pulmonar*

Diversos estudos têm descrito a existência de correlação entre a DMO e função respiratória, exacerbação pulmonar com necessidade de antibioticoterapia endovenosa e parâmetros inflamatórios, nomeadamente proteína C reativa<sup>(23,31,34)</sup>. Vários fatores, nomeadamente citocinas pró-inflamatórias [*tumor necrosis factor-alpha* (TNF $\alpha$ ), fatores de crescimento como *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e interleucinas (IL) 1, 6 e 11] e hormona paratiroideia (PTH), presentes no soro e vias aéreas, estimulam a reabsorção óssea, existindo evidência do aumento dos precursores osteoclásticos nos períodos de exacerbação pulmonar da doença<sup>(35-37)</sup>.

As infeções pulmonares e a baixa DMO desencadeiam um ciclo de agravamento recíproco. Com efeito, fraturas de vértebras e costelas podem limitar a drenagem eficaz das secreções das vias aéreas, conduzindo a uma maior deterioração da função pulmonar. Por este motivo, alguns centros de transplante pulmonar consideram a baixa DMO e/ou fraturas uma contraindicação para o transplante. No entanto, a DMO mantém-se mais estável após o transplante de pulmão, sugerindo que o benefício da eliminação do foco pulmonar infeccioso ultrapassa o impacto adverso da terapêutica imunossupressora sobre o osso.

#### *Má nutrição*

Diversos estudos têm descrito a existência de correlação entre baixa DMO e má nutrição<sup>(24,25,38)</sup>. Um dos mecanismos fundamentais é o défice de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) desencadeado pelo estado de catabolismo e desnutrição que ocorre nos doentes com FQ. O IGF-1 é um fator de crescimento implicado no anabolismo proteico e na regulação endócrina e parácrina da proliferação e diferenciação osteoblástica. Paralelamente, modula de forma indireta a atividade osteoclástica de remodelação óssea. Assim, o seu défice influencia não só o incremento ósseo, condicionando por conseguinte um menor pico de massa óssea, como também interfere na qualidade do osso, deixando-o mais suscetível à ocorrência de fraturas<sup>(39)</sup>.

#### *Défice de cálcio*

Os doentes com FQ têm geralmente um balanço de cálcio negativo. Embora não pareça haver um compromisso primário da absorção de cálcio, a sua excreção nas fezes está geralmente aumentada devido à insuficiência pancreática<sup>(40,41)</sup>. Adicionalmente, a incorporação do cálcio no osso está diminuída devido ao défice de IGF-1 assim como de osteocalcina<sup>(43)</sup>.

#### *Défice de vitamina D e K*

As vitaminas D e K são lipossolúveis, pelo que a sua absorção é inadequada devido à insuficiência pancreática<sup>(25,44)</sup>. Além disso, a conversão para a forma ativa da vitamina D pode igualmente estar comprometida pela exposição solar limitada nos períodos de agudização da doença pulmonar<sup>(13)</sup>. Os níveis frequentemente baixos da forma ativa de vitamina D estimulam a produção de PTH, diminuem a absorção intestinal de cálcio e induzem a reabsorção óssea<sup>(44)</sup>. A vitamina K funciona como um co-fator na ativação da osteocalcina, pelo que o seu défice limita a atividade desta proteína envolvida na osteogénese<sup>(45,46)</sup>.

#### *Inatividade física*

O exercício físico de carga promove a utilização de cálcio no processo de mineralização óssea explicitada na teoria "Mechanostat", de acordo com a qual o osso se adapta às forças mecânicas através de um efeito anabólico esquelético<sup>(47)</sup>. Devido sobretudo às agudizações e/ou à gravidade da doença pulmonar crónica, os doentes com FQ em estadios avançados de doença têm uma atividade física reduzida ou inexistente.

#### *Hipogonadismo e atraso pubertário*

A puberdade é uma fase importante no desenvolvimento ósseo normal dado que o pico de massa óssea ocorre durante o pico de velocidade de crescimento. O atraso pubertário é definido no sexo feminino pela ausência de telarca antes dos 12 anos de idade e no sexo masculino pela inexistência de aumento do volume testicular antes dos 14 anos. Nos doentes com FQ, o atraso pubertário tem sido classicamente atribuído à condição de doença crónica e à má nutrição<sup>(48)</sup>, e mais recentemente mas ainda controverso a alterações da ação direta da proteína CFTR sobre o eixo hipotálamo-hipofisário gonadal<sup>(49)</sup>. O pico de massa óssea mais baixo que se verifica nestes doentes coloca-os em maior risco de baixa DMO.

#### *Glucocorticóides*

A associação entre glucocorticóides orais e o risco de osteoporose está amplamente estudada e estabelecida na população em geral, sabendo-se que nas crianças diminui o crescimento linear e atrasa o início da puberdade comprometendo o pico de massa óssea<sup>(13)</sup>. Alguns doentes com FQ necessitam de terapêutica com glucocorticóides orais, ainda que geralmente de forma intermitente, estando assim mais suscetíveis à doença óssea.

#### *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*

Até há pouco tempo não parecia haver associação direta da mutação do gene CFTR com a doença óssea. No entanto, estudos em animais e mais recentemente em humanos mostram que a proteína CFTR é expressa tanto nos osteoclastos como nos osteoblastos, sugerindo que a mutação do gene afeta a biologia da célula óssea<sup>(50)</sup>.

Embora a fisiopatologia da doença óssea não esteja totalmente estabelecida, os fatores de risco, de forma independente ou sinérgica, parecem favorecer a reabsorção óssea e/ou

reduzir a formação óssea, como sugerem os marcadores do metabolismo ósseo, nomeadamente aumento da hidroxiprolina, do propéptido do colagénio tipo I, da desoxiprolina e do N-telopeptido urinários, e a diminuição da osteocalcitonina<sup>(51)</sup>. Este desequilíbrio no metabolismo ósseo impede que se atinja o pico máximo de crescimento ósseo linear e de incremento de massa óssea que em indivíduos saudáveis ocorre na puberdade. Não obstante, alguns estudos longitudinais demonstraram que o inadequado incremento de massa óssea tem início logo na infância<sup>(22,32)</sup>. Porém, na maioria dos casos a baixa DMO é assintomática na fase inicial e agrava ou manifesta-se pela primeira vez no período peri-pubertário, continuando a deteriorar-se até à fase adulta em função da conjugação de fatores de risco descritos.<sup>(30)</sup>

#### **Diagnóstico**

A densitometria óssea é considerada o exame adequado na avaliação diagnóstica e vigilância da doença óssea associada à FQ, no entanto, a sua interpretação nas crianças e adolescentes é particularmente difícil devido ao efeito do tamanho do osso no valor obtido.<sup>(52)</sup> A densitometria óssea mede o conteúdo mineral ósseo e a área de secção transversal do osso e como tal calcula a densidade de área ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) em vez da verdadeira densidade volumétrica ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).<sup>(53)</sup> Assim, a densitometria óssea pode subestimar a DMO em crianças com FQ que tenham um crescimento sub-ótimo e ossos pequenos e estreitos. Existem diversos métodos sugeridos para ajustar a DMO e o conteúdo mineral ósseo para fatores como tamanho corporal, estadio pubertário, maturidade óssea e composição corporal, mas atualmente ainda não existe consenso no melhor método a usar<sup>(54,55)</sup>. Como inicialmente mencionado, a literatura sugere que o termo "baixa DMO relacionada com a FQ" seja aplicado a crianças ou adultos com FQ com um Z-score de DMO inferior a -2 (ajustados para a idade e para o sexo), com a ressalva de que os Z-score poderão não ser fidedignos em indivíduos de baixa estatura. Os dados de referência para crianças e adolescentes são escassos. Por estes motivos, a densitometria óssea deve ser realizada em centros com experiência para uma interpretação adequada dos resultados.

As crianças com FQ devem ter uma medição da DMO por densitometria óssea na coluna lombar e no fémur proximal por volta dos oito anos de idade se não tiverem fatores de risco ou previamente se apresentarem algum dos fatores de risco. Posteriormente, a densitometria deve ser repetida a cada um a três anos em função da necessidade clínica, para confirmar que o incremento ósseo ocorre de forma adequada. As medições seriadas permitem a identificação do pico de massa óssea, permitindo, caso seja detetada uma perda prematura de osso, instituir atempadamente tratamentos que visem a recuperação óssea.

Nas radiografias de tórax deve procurar-se a existência de fraturas vertebrais. A radiografia torácica de perfil e da coluna lombar não deverão ser realizadas por rotina mas deverão ser efetuadas em doentes que se pense estarem em risco de fraturas com base nos achados clínicos e da densitometria óssea.

## Prevenção e tratamento

As recomendações relativas às medidas de prevenção e tratamento da doença óssea associada à FQ assentam nas *guidelines* europeias, de 2011<sup>(11)</sup>, e nas americanas, de 2005<sup>(13)</sup>.

Os princípios básicos da prevenção da baixa DMO e das fraturas associadas assentam numa abordagem individualizada que contemple uma vigilância apertada através de um rastreio da baixa DMO e fraturas associadas e uma otimização dos fatores clínicos de risco modificáveis que estejam provavelmente a afetar a saúde óssea:

- 1) Os tratamentos para a prevenção da progressão da doença pulmonar devem ser otimizados devido ao provável impacto negativo da infeção pulmonar e inflamação sistémica na saúde óssea.
- 2) Os níveis séricos de vitamina D e K, a ingestão de cálcio e a massa corporal magra devem ser otimizados através de uma dieta adequada. Os níveis de cálcio e vitamina D devem ser avaliados pelo menos anualmente. Uma supervisão dietética especializada com intervenções pró-ativas e apropriadas com suplementações vitamínica e calórica é fundamental no tratamento destes défices. A avaliação dietética especializada deve ser efetuada a cada consulta, internamento ou avaliação anual programada. A suplementação com vitamina D deve ser individualizada com o objetivo de atingir níveis de 25-hidroxivitamina D sérica entre 30 e 60 ng/ml (75 a 150 nmol/L). A suplementação com vitamina K faz parte do tratamento base dos doentes com FQ e o seu benefício na prevenção da doença óssea foi demonstrado<sup>(56)</sup>. Os doentes com FQ devem ter uma ingestão no mínimo igual à referência nutricional para a ingestão de cálcio e aportes de 1300 a 1500 mg/dia têm sido sugeridos nas crianças com mais de oito anos de idade.
- 3) Embora não haja evidência máxima em relação ao efeito do exercício físico na doença óssea associada à FQ<sup>(57)</sup>, a atividade física de carga deve ser encorajada e o aconselhamento por fisioterapeuta especializado é desejável para se estabelecer um programa de exercícios apropriados às necessidades e capacidades individuais dos doentes.
- 4) O atraso pubertário ou hipogonadismo deve ser reconhecido e tratado. O desenvolvimento pubertário deve ser avaliado a partir dos oito/nove anos de idade nas raparigas e dez/onze anos nos rapazes. Os níveis de testosterona sérica matinal devem ser doseados anualmente nos adolescentes do sexo masculino e a história menstrual deve ser realizada anualmente nas adolescentes do sexo feminino para rastreio do hipogonadismo. A referenciação para um endocrinologista deve ser considerada nos doentes com atraso pubertário, hipogonadismo ou atraso de crescimento.
- 5) O tratamento com corticóides orais deve ser minimizado.
- 6) Os adolescentes devem ser alertados para os efeitos nocivos do tabagismo e abuso de álcool sobre o osso.

O tratamento com bifosfonatos não está licenciado em Portugal para uso em crianças com FQ. Noutras doenças ósseas pediátricas, esta terapêutica parece ser eficaz no aumento da

DMO e relativamente segura mesmo quando usado por longos períodos.<sup>(58)</sup> Em crianças com FQ a sua experiência é limitada mas a evidência existente demonstra uma melhoria na DMO embora não pareça haver diferença no risco de fraturas.<sup>(59)</sup> As recomendações internacionais propõem o uso de bifosfonatos para crianças que têm baixa DMO e perda óssea continuada apesar da implementação de medidas gerais para a otimização da saúde óssea. Além disso, sugerem que os bifosfonatos poderão ser benéficos em crianças com histórias de fraturas ou a aguardar transplante. Os doentes tratados com bifosfonatos devem ser inicialmente monitorizados com densitometria óssea repetida a cada seis a doze meses.

No futuro poderá haver indicação para o uso de agentes anabólicos e hormona de crescimento humana recombinante.<sup>(60)</sup>

## CONCLUSÕES

Os progressos científicos na investigação da FQ assim como a assistência clínica desses doentes em centros especializados com experiência e recursos adequados tiveram importantes reflexos na melhoria na qualidade de vida e na esperança média de vida, que é atualmente de 35,9 anos. A maior sobrevida veio permitir o desenvolvimento dos efeitos da terapêutica prolongada e de complicações da FQ de manifestação mais tardia, como é o caso da doença óssea associada à FQ. Desde a sua primeira descrição, têm-se conseguido importantes avanços na sua caracterização nosológica, existindo atualmente uma extensa literatura sobre o tema que inclui orientações clínicas publicadas por reconhecidos especialistas e grupos de consenso com experiência nesta área e baseadas em estudos com rigor científico.

Embora a fisiopatologia não esteja ainda totalmente elucidada, vários fatores de risco são atualmente conhecidos, nomeadamente: resposta inflamatória sistémica à infeção pulmonar, défices nutricionais de cálcio e vitaminas D e K, inatividade física, uso de corticóides, atraso pubertário e hipogonadismo, insuficiência pancreática e diabetes mellitus relacionada com a FQ. O papel do gene CFTR enquanto fator de risco com mecanismo de ação direto na fisiopatologia da doença óssea é controverso.

A densitometria óssea é o exame recomendado para o diagnóstico e monitorização da doença óssea. Dadas as particularidades técnicas deste exame na idade pediátrica, o mesmo deverá ser realizado em centros especializados com recurso a métodos que permitam ajustar os resultados, evitando a sobrevalorização da diminuição da DMO.

De acordo com as *guidelines* europeias (2011) e americanas (2005), os princípios centrais da prevenção assentam no aumento da vigilância, particularmente no período peri-pubertário, na prática de exercício físico regular e adequado e na suplementação com cálcio e vitaminas D e K. Nos casos de baixa DMO já estabelecida os bifosfonatos poderão ter um papel importante mas a sua utilização nesta patologia é recente, devendo o seu uso ser ponderado de forma individualizada e os seus efeitos monitorizados regularmente.

**CYSTIC FIBROSIS-RELATED BONE DISEASE**

**ABSTRACT**

**Introduction:** More than seven decades have passed since the first description of cystic fibrosis as a deadly childhood disease. Since then, progress has been made to extend the lives of these patients. As a consequence, children with cystic fibrosis are living into adulthood, which was once an unexpected outcome. Nevertheless, this increased survival brought new secondary complications as well as problems caused by the long-lasting medication. Cystic fibrosis-related bone disease is a recent but common complication in long-term survivors. Since its first description in 1979, a large number of papers have been published concerning the various areas of research around this secondary complication of cystic fibrosis.

**Aims:** This article attempts to review the literature related to several research areas around the cystic fibrosis-related bone disease summarizing the most relevant aspects of this problem.

**Development:** Throughout the article the authors emphasize knowledge about the epidemiology, pathophysiology and clinical aspects, and describe the most current recommendations for the diagnosis, prevention, treatment and monitoring of cystic fibrosis-related bone disease.

**Conclusions:** Multifactorial aetiology and interdependence and complexity of underlying pathological mechanisms stress the need and importance of monitoring patients with cystic fibrosis-related bone disease in specialized centers that allow a multi- and interdisciplinary integrated and differentiated follow-up.

**Keywords:** Children, cystic fibrosis related bone disease.

Nascer e Crescer 2013; 22(4): 227-233

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Barreto C. Fibrose quística. In: Sociedade Portuguesa de Pneumologia, eds. Tratado de Pneumologia. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2003. p. 927-43.
2. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007; 6:57-65. doi:10.1016/j.jcf.2006.05.008
3. Farrell P. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008; 7:450-3. doi:10.1016/j.jcf.2008.03.007
4. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 2006 Annual Report [Internet]. [citado 2012 Jun 15]. Disponível em: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2006%20Patient%20Registry%20Report.pdf>
5. Cystic Fibrosis Foundation: Cystic Fibrosis Foundation 2010 Annual Report [Internet]. [citado 2012 Jun 15]. Disponível em: <http://www.cff.org/UploadedFiles/aboutCFFoundation/AnnualReport/2010-Annual-Report.pdf>
6. Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am J Dis Child* 1979; 133:632-5.
7. Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979; 94:38-42. doi:10.1016/S0022-3476(79)80346-7
8. Elkin S. Arthritis, vasculitis and bone disease. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century. Progress in Respiratory Research*. Basel: Karger; 2006. Vol. 34. p. 270-7.
9. Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: What's new? *Joint Bone Spine* 2011; 78:445-50. doi:10.1016/j.jbspin.2010.11.015
10. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10:134-42. doi:10.1016/j.prrv.2009.05.001
11. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S16-23. doi:10.1016/S1569-1993(11)60004-0
12. Cystic Fibrosis Trust: Bone mineralisation in cystic fibrosis [Internet]. [citado 2012 Jun 15]. Disponível em: <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Bone-Mineral-Booklet.pdf>
13. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1888-96. doi:10.1210/jc.2004-1629
14. Land C, Schoenau E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:107-18. doi:10.1016/j.beem.2007.09.005
15. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of WHO study group. [Internet]. [citado 2012 Jun 15]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_843.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843.pdf)
16. Reix P, Bellon G, Braillon P. Bone mineral and body composition alterations in paediatric cystic fibrosis patients. *Pediatr Radiol* 2010; 40:301-8. doi:10.1007/s00247-009-1446-8
17. Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine* 2012; 79:73-7. doi:10.1016/j.jbspin.2011.05.009
18. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86:1-7. doi:10.1007/s00223-009-9316-9
19. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Car Med* 2007; 175:951-7. doi:10.1164/rccm.200606-776OC

20. Caldeira RJ, Fonseca VM, Gomes Junior SC, Chaves CR. Prevalence of bone mineral disease among adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84:18-25. doi:10.2223/JPED.1737
21. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003; 92:688-93. doi:10.1111/j.1651-2227.2003.tb00601.x
22. Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, Holics K, Tóth M, Arató A, et al. Bone mineral density acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2004; 38:401-6. doi:10.1097/00005176-200404000-00007
23. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21:388-96. doi:10.1359/JBMR.051106
24. Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, Wolfe SP, Truscott JG. A cross-sectional study of bone mineral density in children and adolescents attending a Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2008; 7:469-76. doi:10.1016/j.jcf.2008.04.004
25. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122:1014-20. doi:10.1542/peds.2007-2336
26. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Muller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:235-40. doi:10.1136/adc.81.3.235
27. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136:648-52. doi:10.1067/mpd.2000.104271
28. Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:516-20. doi:10.1136/adc.84.6.516
29. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:363-8. doi:10.1136/adc.84.4.363
30. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 2004; 59:149-55. doi:10.1136/thorax.2003.006726
31. Kelly A, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Deficits in bone mineral contents in children and adolescents with cystic fibrosis are related to height deficits. *J Clin Densitom* 2008; 11:581-9. doi:10.1016/j.jocd.2008.07.002
32. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, O'Neill J, Pui M, Ioannidis G, et al. Longitudinal analysis of vertebral fracture and BMD in a Canadian cohort of adult cystic fibrosis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9:125. doi:10.1186/1471-2474-9-125
33. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, Schall JI, Stallings VA. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 147:327-31. doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.015
34. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JC, Batch J, et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61:146-54. doi:10.1136/thx.2005.046516
35. Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8:359-63. doi:10.1586/14737159.8.4.359
36. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59:613-7. doi:10.1136/thx.2003.012047
37. Shead EF, Haworth CS, Barker H, Bilton D, Compston JE. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9:93-8. doi:10.1016/j.jcf.2009.11.007
38. Ionescu AA, Evans WD, 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; 124:2220-8. doi:10.1378/chest.124.6.2220
39. Kawai M, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and bone: lessons from mice and men. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:1277-85. doi:10.1007/s00467-008-1040-6
40. Hillman LS, Cassidy JT, Popescu MF, Hewett JE, Kyger J, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mineralization in children with cystic fibrosis: effect of supplementation with vitamin D and calcium. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:772-80. doi:10.1002/art.23809
41. Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, Baer D, Leonard ALR, Rosenstein BR. Endogenous fecal losses of calcium compromise calcium balance in pancreatic-insufficient girls with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 143:765-71. doi:10.1067/S0022-3476(03)00539-0
42. Schulze KJ, Cutchins C, Rosenstein BJ, Germain-Lee EL, O'Brien KO. Calcium acquisition rates do not support age-appropriate gains in total body mineral content in prepuberty and late puberty in girls with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006; 17:731-40. doi:10.1007/s00198-005-0041-6
43. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-59. doi:10.1097/01.MPG.0000025580.85615.14
44. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010:218691. doi:10.1155/2010/218691
45. Fewtrell MS, Benden C, Williams JE, Chomtho S, Ginty F, Nigdikar SV, et al. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8-12 year old children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:307-12. doi:10.1016/j.jcf.2007.11.006

46. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005; 115:1325-31. doi:10.1542/peds.2004-1242
47. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG. Bone mineral density in cystic fibrosis: benefit of exercise capacity. *J Clin Densitom* 2008; 11:537-42. doi:10.1016/j.jocd.2008.05.095
48. Arrigo T, De Luca F, Lucanto C, Lombardo M, Rulli I, Salzano G, et al. Nutritional, glycometabolic and genetic factors affecting menarcheal age in cystic fibrosis. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:114-9.
49. Jin R, Hodges CA, Drumm ML, Palmert MR. The Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulates the timing of puberty in mice. *J Med Genet* 2006; 43:e29. doi:10.1136/jmg.2005.032839
50. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax* 2007; 62:650-1. doi:10.1136/thx.2006.075887
51. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int* 2002; 13:151-7. doi:10.1007/s001980200007
52. Schoenau E, Land C, Stabrey A, Remer T, Kroke A. The bone mass concept: problems in short stature. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:S87-91. doi:10.1530/eje.0.151S087
53. Fewtrell MS, British Paediatric & Adolescent Bone Group. Bone densitometry in children assessed by dual X ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88:795-8. doi:10.1136/ad.88.9.795
54. American Academy of Pediatrics. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011; 127:189-94. doi:10.1542/peds.2010-2961
55. National Osteoporosis Society: A practical guide to bone densitometry in children [Internet]. [citado 2012 Jun 30]. Disponível em: <http://www.nos.org.uk/document.doc?id=851>
56. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgouli H, Douros K, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006; 165:540-5. doi:10.1007/s00431-006-0132-1
57. Hind K, Truscott JG, Conway SP. Exercise during childhood and adolescence: A prophylaxis against cystic fibrosis-related low bone mineral density? Exercise for bone health in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:270-6. doi:10.1016/j.jcf.2008.02.001
58. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD005088. doi:10.1002/14651858.CD005088.pub2.
59. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD002010. doi:10.1002/14651858.CD002010.pub3.
60. Phung OJ, Coleman CI, Baker EL, Scholle JM, Giroto JE, Makanji SS, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2010; 126:e1211-26. doi:10.1542/peds.2010-2007

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Kátia Cardoso  
Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Hospital de Santa Maria  
Departamento de Pediatria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa, Portugal  
e-mail: [katiacardoso@gmail.com](mailto:katiacardoso@gmail.com)

Recebido a 13.01.2013 | Aceite a 25.11.2013