

ARTIGO ORIGINAL

Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis[☆]

Márcio V.F. Donadio^{a,*}, Guilherme C. de Souza^b, Gabriele Tiecher^b,
João P. Heinzmann-Filho^c, Taísa F. Paim^d, Patrícia X. Hommerding^e e Paulo J.C. Marostica^f

^aDoutor em Fisiologia, Professor do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança e da Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil

^bFisioterapeuta, Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil

^cDoutorando, Professor do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil

^dPneumopediatra, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil

^eDoutora em Saúde da Criança e do Adolescente, Professora do Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, RS, Brasil

^fDoutor em Pneumologia, Professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 3 de agosto de 2012; aceito em 3 de outubro de 2012

KEYWORDS

Bone mineral density;
Cystic fibrosis;
Pulmonary function

Abstract

Objective: To assess bone mineral density in patients with cystic fibrosis (CF), and to correlate it with possible intervening variables.

Methods: Children and adolescents diagnosed with CF, aged 6 to 18 years, followed at the outpatient clinic were included in the study. First, demographic data were collected and, subsequently, patients underwent a spirometric test. All patients answered the Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire (CFQ) and underwent the six-minute walk test (6MWT) and bone densitometry (DXA).

Results: A total of 25 CF patients were included, of which 56% were males. The mean age was 12.3±3.4 years; mean height was 149.2±14.4 cm; and mean weight was 44.4±13.9 kg. Most results on pulmonary function and bone mineral density (BMD) were within normal limits. The mean forced expiratory volume in one second (FEV₁) was 92.5±23.6 (% of predicted), mean forced vital capacity (FVC) was 104.4±21.3 (% of predicted), and

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.03.008>

[☆] Como citar este artigo: Donadio MV, de Souza GC, Tiecher G, Heinzmann-Filho JP, Paim TF, Hommerding PX, et al.

Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J). 2013;89:151–7.

*Autor para correspondência.

E-mail: mdonadio@pucrs.br (M.V.F. Donadio).

mean BMD z-score was 0.1 ± 1.0 . BMD was moderately correlated with FEV_1 ($r = 0.43$, $p = 0.03$) and FVC ($r = 0.57$, $p = 0.003$). Regarding chronological age and age at diagnosis, a moderate and inverse correlation was also found ($r = -0.55$, $p = 0.004$; $r = -0.57$, $p = 0.003$, respectively). However, no significant correlations were found with the data from CFQ, 6MWT, and body mass index.

Conclusion: Most patients had BMD within normal limits and presented a positive correlation with pulmonary function, as well as a negative correlation with chronological age and age at diagnosis.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

PALAVRAS-CHAVE

Densidade mineral óssea;
Fibrose cística;
Função pulmonar

Densidade mineral óssea, função pulmonar, idade cronológica e idade de diagnóstico em crianças e adolescentes com fibrose cística

Resumo

Objetivo: Avaliar a densidade mineral óssea de pacientes com fibrose cística (FC) e correlacioná-la com possíveis variáveis intervenientes.

Métodos: Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de FC, idade entre seis e dezoito anos, e em acompanhamento ambulatorial. Primeiramente, foram coletados os dados demográficos, para posterior realização do teste espirométrico. Todos os pacientes responderam ao questionário de qualidade de vida em FC (QFC) e realizaram o teste de caminhada dos seis minutos (TC6) e o exame de densitometria óssea (DXA).

Resultados: Foram incluídos 25 pacientes fibrocísticos, sendo 56% do sexo masculino. A média de idade foi de $12,3 \pm 3,4$ anos, altura de $149,2 \pm 14,4$ cm e peso de $44,4 \pm 13,9$ kg. A maioria dos dados de função pulmonar e de densidade mineral óssea (DMO) encontrou-se dentro dos limites de normalidade. A média do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi de $92,5 \pm 23,6$ (% do previsto), capacidade vital forçada (CVF) de $104,4 \pm 21,3$ (% do previsto) e o escore z da DMO de $0,1 \pm 1,0$. A DMO correlacionou-se de forma moderada com o VEF_1 ($r = 0,43$; $p = 0,03$) e com a CVF ($r = 0,57$; $p = 0,003$). Em relação à idade cronológica e à idade de diagnóstico, também foi encontrada uma correlação moderada e inversa ($r = -0,55$; $p = 0,004$ / $r = -0,57$; $p = 0,003$, respectivamente). Entretanto, não foram encontradas correlações significativas com os dados do QFC, TC6 e índice de massa corporal.

Conclusão: A maioria dos pacientes avaliados apresenta DMO dentro dos limites de normalidade e possui correlação positiva com a função pulmonar e negativa com a idade cronológica e a idade de diagnóstico.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Introdução

Com a melhora do tratamento e o melhor entendimento da fibrose cística (FC), a expectativa de vida desses pacientes tem aumentado.¹ No entanto, à medida que a idade de sobrevivência se prolonga, outras complicações começam a se tornar aparentes, como a doença hepática, a diabetes *mellitus* e a baixa densidade mineral óssea.² Destes, a última é o problema mais emergente devido ao risco aumentado de fraturas e ao possível impacto na qualidade de vida desses pacientes.³

Muitos estudos vêm demonstrando que pode haver uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO) em crianças e adultos jovens,^{4,6} relatando que a osteopenia pode ser encontrada em 28 a 47% desta população, e a osteoporose, em 20 a 34%.⁷ No conjunto, a doença óssea em pacientes com FC, provavelmente, aparece ou agrava-se em torno da puberdade e continua sua deterioração durante a vida adul-

ta, com uma variedade de fatores de risco. Nesse sentido, o uso de corticosteroides, hipogonadismo, redução da atividade física, diminuição da massa muscular, alterações no crescimento, desnutrição, baixa absorção de cálcio, deficiência de vitaminas D e K e infecção pulmonar crônica poderiam estar envolvidos na patogênese.^{8,9} Além disso, a puberdade é um período crítico de mineralização óssea e requer um cuidado especial para alcançar o pico ideal de massa óssea.¹⁰ Assim, os ganhos de DMO são diminuídos mesmo em crianças jovens com FC leve, sugerindo o papel de outros mecanismos fisiopatológicos, como um impacto negativo da disfunção da proteína *CFTR* na formação óssea.¹¹

A DMO também parece estar associada com a redução da função respiratória e a menor capacidade de exercício.¹² Assim sendo, são necessárias medidas estratégicas efetivas para otimização da saúde óssea, como o monitoramento da DMO através da densitometria óssea (DXA) e da prestação de cuidados preventivos desde a infância até adolescência.¹³

No entanto, existem poucas evidências destas associações na população pediátrica, justificando estudos que busquem um melhor entendimento das correlações da massa óssea com fatores intervenientes em crianças e adolescentes com FC. Além disso, ainda são escassas as informações sobre associações com os índices de qualidade de vida e capacidade funcional nesta faixa etária, dificultando o entendimento da influência da DMO sobre estes parâmetros.

Portanto, considerando o fato de que a redução da densidade mineral tem sido descrita na população pediátrica e devido à ausência de informações sobre as associações da DMO com possíveis variáveis intervenientes nesta população, principalmente com a capacidade de exercício e os índices de qualidade de vida, o objetivo deste estudo foi avaliar a densidade mineral óssea de crianças e adolescentes com fibrose cística e correlacioná-la com possíveis variáveis intervenientes. O melhor entendimento sobre essas associações na população pediátrica pode ajudar no sentido de encontrar uma melhor conduta e intervenção terapêutica precoce em pacientes com FC.

Material e métodos

Este é um estudo transversal, cuja amostra é composta por pacientes com diagnóstico clínico confirmado de FC, através do teste do suor e/ou avaliação genética, em acompanhamento no ambulatório de fibrose cística do Hospital São Lucas, da PUCRS. A amostra em estudo possuía idade entre seis e 18 anos, estabilidade clínica da doença e capacidade cognitiva para realizar todos os procedimentos. Foram excluídos pacientes que não conseguiram realizar as manobras de função pulmonar ou que estavam em uso de corticoides sistêmicos durante um período maior que quinze dias consecutivos. O protocolo de pesquisa somente foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica (CEP-PUCRS), sob o número 09/04683, e a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes e/ou responsáveis.

Primeiramente, foram coletados dados referentes à identificação do paciente (nome, número de prontuário, idade, sexo), ao peso e à altura. Os pacientes selecionados foram submetidos a uma avaliação clínica interdisciplinar e posteriormente ao teste de função pulmonar (espirometria), conforme rotina do atendimento ambulatorial. Durante o atendimento da equipe de fisioterapia, foram aplicados os questionários de qualidade de vida em FC e, ao final da avaliação clínica interdisciplinar, os pacientes foram encaminhados para realização do teste da caminhada dos seis minutos (TC6) e do exame de DXA.

Função pulmonar

Avaliação da função pulmonar foi realizada através da espirometria utilizando-se o espirômetro da marca KOKO (Louisville, CO, USA). Os parâmetros espirométricos avaliados incluíram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), índice de Tiffeneau (VEF_1/CVF) e fluxo expiratório forçado 25 e 75 % da CVF ($FEF_{25-75\%}$). A calibração foi realizada antes de cada

sessão de teste seguindo as instruções do fabricante. Para realização do teste espirométrico, os pacientes não poderiam apresentar exacerbação do quadro respiratório, nem ter utilizado broncodilatador de curta ação quatro horas antes ou broncodilatador de longa ação 12 horas antes. Antes da realização de cada exame foi necessário um repouso de cinco a 10 minutos.

Após instruções e treinamento prévio, as crianças foram orientadas a iniciar o exame. O teste espirométrico foi descrito detalhadamente para cada paciente, com ênfase em uma inspiração máxima, seguida de uma expiração máxima, rápida, seguindo os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS).¹⁴ Todas as espirometrias foram realizadas individualmente, em posição ortostática e com a utilização de clipe nasal. Para melhor visualização dos resultados, os valores espirométricos foram expressos em valores absolutos e percentual do previsto.¹⁵

Densitometria óssea

A densitometria óssea para avaliação do conteúdo mineral ósseo foi realizada pelo método de absorciometria com emissão de raios-X de dupla radiação (DXA) na incidência da coluna lombar (L1 a L4) através do aparelho Hologic, Modelo Discovery Wi. Foram avaliados o componente mineral ósseo (g) (CMO) e a densidade mineral óssea (g/cm^2). Para a realização da DXA, foi recomendado que os participantes vestissem roupas leves para evitar a absorção de qualquer material que pudesse criar um artefato. Assim, para a aquisição da imagem da coluna lombar o paciente foi colocado em decúbito dorsal na mesa do exame, com as pernas apoiadas em um coxim, formando um ângulo de 90° nas articulações coxo-femorais e 90° nos joelhos, mantendo-se imóvel, sem a necessidade de sedação. O tempo de realização do exame durou cerca de dois minutos. Para o diagnóstico da DMO foi utilizada a normalização dos resultados através do escore z e a classificação de acordo com o *The International Society for Clinical Densitometry*, no qual a baixa densidade mineral óssea ocorre quando o escore z é igual ou abaixo de -2, ajustado para a idade, sexo e altura.¹⁶

Teste de caminhada dos seis minutos

O TC6 foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS).¹⁷ Assim como antes dos exames de função pulmonar, os pacientes permaneceram em repouso por, no mínimo, 30 minutos antes de iniciar o exame. Os parâmetros avaliados no pré e pós-teste incluíram a frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio (SpO_2) através de um oxímetro de pulso (PalmSAT 2500, Nonin Medical, Plymouth, Minnesota), pressão arterial (CE0050, Tycos/Welch Allyn, Skaneateles Falls, New York), frequência respiratória (FR) (contados através das excursões da parede torácica por minuto) e a pontuação da escala modificada de Borg para medir a percepção da intensidade da dispneia.

Os pacientes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível, sem correr, sendo permitido diminuir a velocidade, parar ou descansar, caso necessário. Assim, foram orientados a caminhar a maior distância possível por seis

Tabela 1 Caracterização da amostra do estudo.

Variáveis avaliadas	
Idade (anos)	12,3 ± 3,4
Sexo	
Masculino	56%
Antropometria	
Peso (kg)	44,4 ± 13,9
Altura (cm)	149,2 ± 14,4
IMC (absoluto)	19,5 ± 3,3
IMC (percentil)	56,7 ± 29,4
Função pulmonar (% do previsto)	
VEF ₁	92,5 ± 23,6
CVF	104,4 ± 21,3
FEF _{25-75%}	79,8 ± 33,2
Densitometria mineral óssea (coluna lombar)	
CMO (g)	33,7 ± 13,6
DMO (g/cm ²)	0,7 ± 0,1
Escore z	0,1 ± 1,0

CMO, componente mineral ósseo; CVF, capacidade vital forçada; DMO, densidade mineral óssea; FEF_{25-75%}, fluxo expiratório forçado durante 25-75% da capacidade vital forçada; IMC, índice de massa corporal; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo. Resultados apresentados em média e desvio-padrão da média.

minutos, em um corredor de 30 metros, fechado, com superfície plana e dura, marcado a cada metro. A cada minuto a criança recebia estímulos recomendados pela ATS. Ao término dos seis minutos, solicitou-se para que a criança parasse imediatamente, permanecendo no mesmo local, para que o pesquisador coletasse os dados. Os critérios para interromper o exame foram: manifestações de cansaço e dispneia intensa expressa pelo participante, SpO₂ < 80% ou recusa em continuar o exame. A distância percorrida foi calculada através da contagem do número total de voltas executadas ao final do teste e expressa em metros. A normalização da distância percorrida foi realizada utilizando-se equações de referência e expressa através do escore z.^{18,19}

Questionário de qualidade de vida em fibrose cística

A avaliação da qualidade de vida foi realizada através do Questionário de Qualidade de Vida em Fibrose Cística (QFC), traduzido e validado para utilização em português.²⁰ O QFC contém 35 questões para os grupos etários de seis a 13 anos, 50 questões para os maiores de 14 anos, e 44 perguntas para os pais. Este instrumento abrange nove domínios de qualidade de vida, três escalas de sintomas e um item relacionado à percepção da saúde: físico, imagem corporal, emocional, social/escola, papel social, vitalidade, alimentação, tratamentos, digestivo, respiratório, peso e saúde. As respostas para cada questão são quantificadas, podendo atingir um máximo de cem pontos, de maneira que quanto maior o valor de escore final, melhor será a qualidade de vida dos pacientes em questão.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada através do teste de *Shapiro-Wilk*. Para todas as variáveis avaliadas que apresentaram distribuição normal, os dados foram apresentados em média e desvio-padrão. Para os resultados do QFC, que apresentou alguns domínios com distribuição assimétrica, os dados foram expressos em mediana e variação. Os dados da DMO e do TC6 foram expressos em escore z, e os resultados de espirometria em percentual do predito. O teste de correlação de *Pearson* ou de *Spearman* foi utilizado para avaliar possíveis correlações de variáveis intervenientes com a DMO, de acordo com a sua distribuição. Todas as análises e o processamento dos dados foram realizados com o programa *SPSS* versão 18.0 (SPSS Inc., EUA). Em todos os casos, as diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos 25 pacientes com FC, apresentando média de idade de 12,3 ± 3,4 anos, sendo 56% do sexo masculino. A caracterização da amostra com os dados antropométricos, função pulmonar e DMO são apresentados na Tabela 1. A maioria dos pacientes (84%) possui insuficiência pancreática e utiliza terapêutica de reposição enzimática. Em relação à classificação do escore z da DMO na presente amostra, nenhum participante encontrou-se abaixo do escore z de normalidade (-2), sendo que 11 (44%) apresentaram valores entre -1 e zero, dois (8%) entre -1 e -2, e 12 (48%) demonstraram-se acima do normal (maior do que zero). Na avaliação através do QFC, foram obtidos valores acima do escore 70 para todos os domínios avaliados, com exceção dos domínios peso e vitalidade, que apresentaram escore de 61,1 e 66,7, respectivamente. Os dados são apresentados na Tabela 2 e, de uma maneira geral, indicam que as crianças avaliadas encontram-se dentro de uma faixa de normalidade.

Correlacionando os dados de VEF1 e valores de escore z obtidos através do exame de DXA, encontramos um coeficiente de correlação moderado ($r = 0,43$; $p = 0,03$). Quando analisados os dados de CVF com os valores de escore z da DMO, obteve-se um resultado significativo ($p = 0,003$), com um coeficiente de correlação de 0,57, demonstrando que quanto melhor a função pulmonar, melhor será a densidade óssea (fig. 1). Ao analisar os resultados da idade de diagnóstico com o escore z da DMO, foi encontrada uma correlação significativa, com um coeficiente de correlação inverso e moderado ($r = -0,57$; $p = 0,003$), evidenciando que quanto maior é a idade de diagnóstico da FC, menores são os valores de DMO. Da mesma forma, a idade obteve uma correlação significativa inversa e moderada ($r = -0,55$; $p = 0,004$), indicando que, à medida que a idade aumenta, a densidade óssea diminui (fig. 2).

Por outro lado, os dados obtidos através do questionário de QFC em seus domínios específicos não apresentaram correlações significativas com os valores de escore z da DMO em nenhum dos casos. Além disso, não houve correlação significativa entre a DMO e a distância caminhada através do TC6, assim como com os valores de IMC calculados.

Tabela 2 Avaliação da qualidade de vida através do Questionário de Qualidade de Vida em Fibrose Cística e correlação com a densidade mineral óssea.

Domínios avaliados	Média ± DP	Mediana (variação)	Correlação com DMO (r)	Valor do p
QFC Física	77,8 ± 13,9	77,8 (14,0-100,0)	-0,26	0,19
QFC Alimentação	84,9 ± 18,1	88,9 (18,1-100,0)	-0,22*	0,28
QFC Tratamento	81,8 ± 19,5	88,9 (19,0-100,0)	0,08*	0,67
QFC Respiratória	75,6 ± 18,6	75,6 (19,0-100,0)	0,12	0,54
QFC Papel	90,3 ± 12,3	91,7 (12,3-100,0)	0,66	0,15
QFC Vitalidade	66,7 ± 22,4	62,5 (22,4-100,0)	0,43	0,39
QFC Emocional	80,3 ± 13,6	86,7 (13,6-100,0)	0,91	0,67
QFC Social	72,0 ± 15,6	71,4 (16,0-95,0)	-0,19	0,35
QFC Corpo	85,8 ± 17,1	88,9 (17,1-100,0)	0,22	0,28
QFC Saúde	73,2 ± 26,2	77,8 (22,2-100,0)	-0,54	0,20
QFC Peso	61,1 ± 32,8	66,7 (0,00-100,0)	0,39	0,43
QFC Digestão	86,7 ± 16,0	100,0 (16,0-100,0)	-0,20*	0,92

DMO, densidade mineral óssea; DP, desvio-padrão; QFC, Questionário de Qualidade de Vida em Fibrose Cística.

*Correlação de *Spearman*. Nos domínios não indicados, foi utilizada a Correlação de *Pearson*.

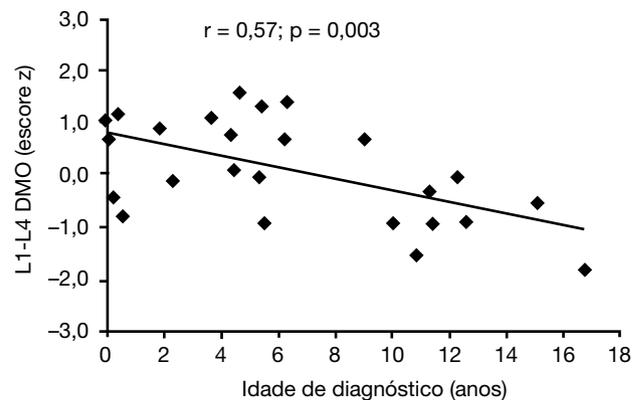
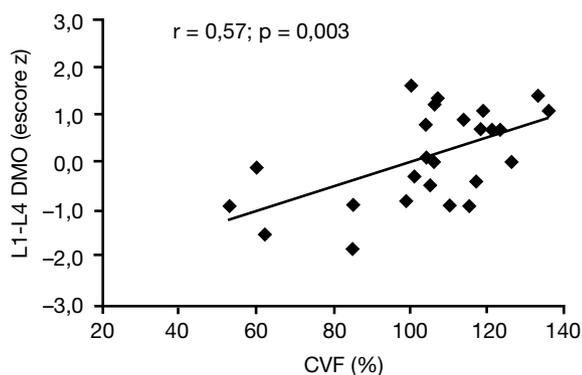
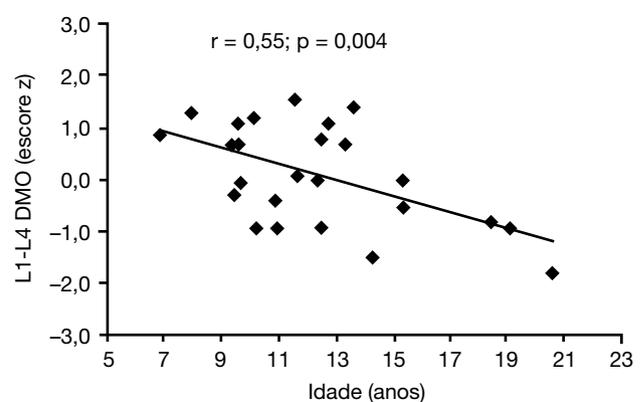
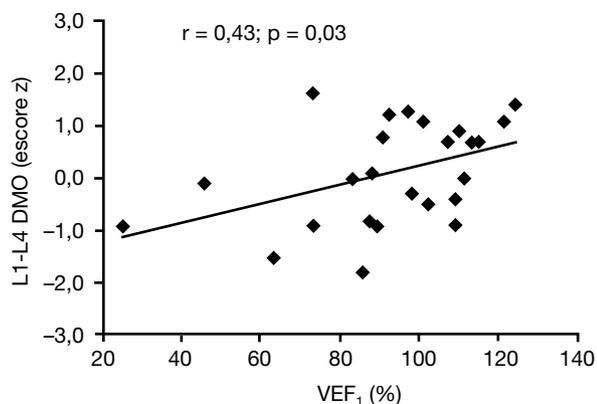


Figura 1 Correlação entre o escore z da densidade mineral óssea (DMO) e a função pulmonar: VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) no gráfico superior e CVF (capacidade vital forçada) no gráfico inferior.

Figura 2 Correlação entre o escore z da densidade mineral óssea (DMO) e a idade cronológica (anos) dos pacientes avaliados no gráfico superior e com a idade de diagnóstico (anos) no gráfico inferior.

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstraram que a maioria dos pacientes avaliados possui valores de densidade mineral óssea dentro da normalidade, sendo que apenas dois pacientes (escore z entre -1 e -2) teriam indicação de tra-

tamento de acordo com as recomendações de manejo para pacientes com FC,²¹ além de apresentar correlação positiva com a função pulmonar e inversa com a idade cronológica e de diagnóstico. Em nosso estudo, os achados de densidade mineral óssea normais podem ser atribuídos ao fato de os pacientes possuírem uma baixa média de idade e também

um comprometimento pulmonar leve. Estudos prévios^{22,23} também relataram valores normais de densidade óssea e atribuíram esses achados, principalmente, à preservação do estado nutricional e ao baixo comprometimento pulmonar. No entanto, vários estudos^{6,9,24} relataram uma deficiência na densidade mineral óssea na população pediátrica, associando esta diminuição ao comprometimento nutricional, ao número de hospitalizações, à pior função respiratória, à disfunção gonadal e ao tratamento com esteroides. Esses resultados conflitantes parecem estar relacionados, ao menos em parte, às diferenças nas características dos pacientes estudados e a outros fatores intrínsecos, como os citados acima. Por outro lado, ao contrário do que ocorre na população pediátrica, as evidências da redução da massa óssea na população adulta parecem mais presentes e vêm aumentando devido à crescente sobrevivência destes pacientes.^{4,12}

Como esperado, os resultados de função pulmonar demonstraram uma correlação positiva da CVF e do VEF₁ com os valores de escore z resultantes do exame de DXA, indicando que quanto pior a função pulmonar, menores serão os índices de densidade mineral óssea. Esses resultados estão de acordo com diversos autores que demonstraram o VEF₁ como um marcador robusto de gravidade da doença pulmonar, estabelecendo uma relação direta com a massa óssea em todas as idades.^{12,13} Estudos prévios demonstraram que a redução da função pulmonar está associada ao aumento da presença de mediadores inflamatórios, levando a um impacto das citocinas e interleucinas sobre a mineralização do conteúdo ósseo, já que há um aumento da reabsorção óssea em períodos de exacerbação pulmonar.^{7,25}

Ao contrário de crianças e adolescentes saudáveis que apresentam um aumento da massa óssea com o passar da idade, os pacientes com FC podem apresentar redução da densidade mineral óssea.¹³ Os resultados encontrados no presente estudo estão de acordo com esses achados, demonstrando que a idade cronológica possui uma correlação inversa com a densidade óssea, indicando que, à medida que a idade aumenta, a densidade óssea diminui, enfatizando a importância do seguimento desses pacientes ao entrarem na adolescência e na vida adulta. Estudos em populações saudáveis demonstram que crianças híidas apresentam um ganho constante de massa óssea, desenvolvendo-se desde o nascimento até atingir um pico máximo ao final da adolescência ou início da vida adulta. Assim, quanto maior a massa óssea obtida durante a infância e a adolescência, menor a probabilidade da ocorrência de fraturas.^{26,27} No entanto, em pacientes fibrocísticos, o atraso puberal pode desempenhar um importante papel sobre o pico de massa óssea, levando à redução do conteúdo mineral ósseo e aumentando o risco de fraturas nestes pacientes.²⁸ Neste sentido, alguns estudos demonstraram que a *CFTR* pode modular diretamente o eixo endócrino reprodutivo, fazendo com que alguns atrasos puberais possam ser consequência direta da alteração da função desta proteína, já que pode haver alteração do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.¹³ Além disso, o presente estudo demonstrou, também, uma correlação inversa com a idade diagnóstica, evidenciando que quanto maior é a idade em que se realiza o diagnóstico, menores são os valores de densidade óssea, o que aponta para a importância da triagem neonatal e de um diagnóstico precoce que possibilite a rápida inclusão

destes pacientes em centros de referência para tratamento e acompanhamento da doença.

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo na população pediátrica que avaliou a associação da densidade mineral óssea com os domínios específicos do questionário de QFC. No entanto, não foram encontradas correlações significativas com nenhum dos domínios específicos do questionário. Os resultados obtidos indicam uma percepção saudável por parte dos pacientes na maioria dos domínios avaliados. Quittner et al.,²⁹ no seu estudo de validação do QFC, demonstraram que os escores obtidos nos diferentes domínios se correlacionavam de forma positiva com a função pulmonar, indicando que as crianças mais saudáveis apresentavam os maiores índices no QFC. A função pulmonar pouco alterada, assim como a densidade mineral óssea dentro de uma faixa normal em nossos pacientes, pode estar relacionada a essa ausência de correlação. Além disso, não houve correlação específica com o domínio de atividade física do questionário e tampouco com a distância caminhada no TC6. Não existem estudos na população pediátrica que correlacionem a densidade mineral óssea com a capacidade para exercício, tanto através do TC6 como do VO₂máx. Em contrapartida, estudos^{12,30} na população adulta demonstraram uma correlação positiva com a capacidade de exercício através de testes submáximos e máximos, indicando que, à medida que a capacidade de exercício aumenta, maiores são os valores de densidade mineral óssea.

A avaliação da aptidão física através de testes máximos poderia refletir melhor o condicionamento aeróbico de um grupo de pacientes com pouco comprometimento em comparação a testes submáximos, podendo justificar, em parte, a ausência de correlação com a densidade mineral óssea nas crianças e adolescentes avaliados, constituindo-se em uma limitação do presente estudo. Além disso, a avaliação de uma casuística com apenas 25 pacientes, sendo a maioria com baixo comprometimento pulmonar e boa condição nutricional, também pode ser fator adicional de limitação. Futuros estudos avaliando crianças com função pulmonar e estado nutricional mais graves poderiam contribuir para um maior conhecimento sobre o tema.

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstram que a maioria dos pacientes avaliados possui densidade mineral óssea dentro dos limites de normalidade, e que existe uma correlação positiva com a função pulmonar e inversa com a idade cronológica e de diagnóstico. Um melhor entendimento das associações e da evolução da saúde óssea constitui-se em tema de relevância clínica e científica para o tratamento e acompanhamento de crianças e adolescentes com fibrose cística.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Aos alunos Diego Gheno, Patrícia Oliveira Silveira e Taila Cristina Piva pelo auxílio na coleta de dados, e ao CNPq pela concessão de bolsa de iniciação científica.

Referências

1. Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:276-80.
2. Douros K, Loukou I, Nicolaidou P, Tzonou A, Doudounakis S. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:681-5.
3. Conway SP. Impact of lung inflammation on bone metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2:324-31.
4. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL Niven R, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1999;54:961-7.
5. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr.* 1998;133:18-27.
6. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellström D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2003;92:688-93.
7. 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.
8. Reisman J, Corey M, Canny G, Levison H. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. *Pediatrics.* 1990;86:374-7.
9. Ujhelyi R, Treszl A, Vászrhelyi 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;38:401-6.
10. Buntain HM, Greer RM, Wong JC, Schluter PJ, Batch J, Lewindon P, et al. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:317-22.
11. Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Joint Bone Spine.* 2011;78:445-50.
12. 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.
13. 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.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
15. Pereira CA, Lemle A, Algranti E, Jamsen JM, Valença LM, Nery LE, et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol.* 1996;22:105-64.
16. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008;43:1115-21.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
18. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf C da S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:1174-9.
19. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150:395-9.
20. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:151-6.
21. 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.
22. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1999;81:235-40.
23. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;84:363-8.
24. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1996;97:103-11.
25. Conway SP. Impact of lung inflammation on bone metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2:324-31.
26. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1330-3.
27. Pessoa JH, Lewin S, Longui CA, Mendonça BB, Bianco AC. Densidade mineral óssea: correlação com peso corporal, estatura, idade óssea e fator de crescimento similar à insulina. *J Pediatr (Rio J).* 1997;73:259-64.
28. 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.
29. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128:2347-54.
30. 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.