

## Osteoporosis in cystic fibrosis

### *Osteoporose em fibrose cística*

Gerd Döring<sup>1</sup>, Steven P. Conway<sup>2</sup>

O tratamento adequado de uma doença multissistêmica como a fibrose cística (FC) deve ser multidisciplinar<sup>1</sup>. Sem dúvida, é de fundamental importância o controle de doença pulmonar crônica através do diagnóstico precoce de infecções bacterianas e da administração de antibióticos apropriados, assim como de antiinflamatórios<sup>2</sup> aos primeiros sinais da doença, uma vez que a perda de função pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade nos casos de FC. A manutenção do estado nutricional adequado também é extremamente importante<sup>3</sup>, visto que baixos índices de massa corporal também contribuem para doença pulmonar. A triagem neonatal, atualmente consagrada em numerosos países, pode aumentar ainda mais a expectativa de vida em FC, pois o diagnóstico precoce possibilita melhorar o crescimento, o ganho de peso e a função pulmonar, além de diminuir a taxa de hospitalização<sup>2</sup>. Como resultado de melhores tratamentos e terapias desenvolvidos nas últimas décadas, o prognóstico da FC cresceu radicalmente em muitos países, e hoje a maior parte das crianças atinge a vida adulta. Nos EUA, a mediana de sobrevivência cresceu de 14 anos em 1969 para 36,8 anos em 2005. Na Europa, também ocorreram crescimentos semelhantes. No entanto, ainda persistem diferenças de sobrevivência entre pacientes, devido a disparidades de estratégias de tratamento, de acesso a centros especializados em FC e de nível socioeconômico.

Conforme aumenta a expectativa de vida em pacientes com FC, diversos problemas clínicos novos que precisam ser identificados e tratados podem surgir. Um deles é a doença óssea relacionada à FC<sup>4,5</sup>. Quais são as razões para essa complicação em FC? A etiologia da perda de massa óssea em FC é multifatorial, incluindo baixo índice de massa corporal, vitamina D e provavelmente insuficiência de vitamina K, má absorção de Ca<sup>2+</sup> e secreção excessiva de Ca<sup>2+</sup> no trato gastrointestinal, baixos níveis de fator de crescimento IGF1 semelhante à insulina, infecção pulmonar bacteriana crônica com inflamação crônica associada e atividade aumentada de

citocina e tratamento com antibióticos e glucocorticóides<sup>4-6</sup>. Estudos sobre a proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) em ratos e em pacientes com FC indicam uma possível correlação entre o gene defeituoso causador da FC e osteoporose<sup>7,8</sup>. Pesquisas recentes identificaram a presença do gene CFTR em osteoblastos, osteócitos e osteoclastos humanos<sup>9</sup>. Dessa maneira, a alta prevalência (de 40 a 70%) da redução de densidade óssea (tanto osteopenia quanto osteoporose) está presente na população adulta com FC, particularmente entre pacientes submetidos a transplante de pulmão. Quando a doença óssea inicia? Estudos sobre saúde óssea em pequenos grupos de crianças com FC em bom estado de saúde apresentaram densidade mineral óssea normal quando o grupo controle foi emparelhado tanto por tamanho corporal quanto por idade e sexo<sup>10</sup>, mas os adolescentes com FC podem começar a mostrar sinais de doença óssea<sup>11</sup>.

No estudo transversal de Amaral Caldeira et al.<sup>12</sup> publicado neste número do *Jornal de Pediatria*, os autores concluem que há uma alta prevalência de densidade óssea reduzida entre adolescentes brasileiros com FC. Eles investigaram um grupo de 37 adolescentes com FC, com mediana de idade de 13 anos, diagnosticados aos 2 anos de idade. Mais de 50% dos pacientes apresentaram redução da densidade óssea da coluna lombar, como determinado pela absorciometria com raios X de dupla energia (DEXA) e expresso pelo escore z (o número de desvios padrão em que o escore de densidade óssea está acima ou abaixo da média comparada com os indivíduos daquela idade).

A alta prevalência de densidade óssea reduzida na população estudada é surpreendente, já que a ingestão calórica em mais de 90% dos adolescentes era adequada (de 20 a 50% acima da ingestão diária recomendada), e mais de 70% tinha estatura normal para a idade e peso, e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) > 60% do previsto. Apenas

---

**Veja artigo relacionado  
na página 18**

---

1. Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany.  
2. St. James' Hospital, Leeds, UK.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

**Como citar este artigo:** Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* (Rio J). 2008;84(1):1-3.

doi:10.2223/JPED.1749

8% dos adolescentes tinham  $VEF_1 < 40\%$  do previsto. Esse alto nível de densidade óssea reduzida pode refletir que, apesar de mais de 70% dos pacientes apresentarem estatura normal para a idade, alguns desses adolescentes têm ossos curtos e estreitos. O exame DEXA, uma medida de área, subestimar a densidade óssea nessas crianças. Se os resultados de Caldeira et al. fossem corrigidos para resultar em uma densidade mineral óssea aparente, isto é, corrigidos para tamanho corporal, uma prevalência menor de densidade óssea reduzida poderia ser encontrada. Uma medida baixa de densidade óssea em uma criança pequena para a idade pode ser apenas devido ao pequeno tamanho corporal.

Houve correlação positiva entre densidade óssea e índice de massa corporal ( $p = 0,04$ ). Além disso, os níveis de cálcio e fósforo eram mais baixos entre os pacientes com densidade óssea anormal, confirmando estudos anteriores. De modo semelhante, a doença pulmonar e a insuficiência pancreática mostraram-se associadas à densidade óssea alterada, embora a análise multivariada tenha indicado que essas variáveis não eram estatisticamente significantes. A carência de significância estatística pode refletir apenas a população reduzida do estudo e o fato de que a maior parte dos adolescentes apresentava boa função pulmonar (75% com  $VEF_1 \geq 60\%$ ).

A principal razão para preocupação a respeito da redução da densidade óssea em pacientes com FC é pela possibilidade de um aumento significativo do risco de fraturas. Aris et al.<sup>4</sup> relatam um aumento de 100 vezes em adultos quando comparados a grupos-controle saudáveis pareados por idade. Outros relatos de caso documentam fragilidade óssea resultando em conseqüências clínicas desastrosas. Relatos de fraturas em pacientes com FC apresentam uma prevalência especial de fraturas de vértebras e de costela. Estas podem estar associadas ao rápido declínio da função pulmonar, pela diminuição da eficiência na eliminação do catarro ou pelo surgimento de um pneumotórax. Alterações na estrutura da parede torácica devido a fratura vertebral, resultando em deformidade ou cifose podem causar uma redução na capacidade vital forçada e um padrão de respiração menos eficiente. Em alguns centros de transplante, histórico de fragilidade óssea ou presença de densidade óssea reduzida são vistos como contra-indicações relativas ao transplante de pulmão. Contudo, devemos ser cuidadosos ao extrapolar esses dados para uma população pediátrica. Embora se saiba que as avaliações da densidade óssea prevêm o risco de fraturas em adultos sem FC, com o dobro de risco para cada desvio padrão abaixo da média, o limiar de fratura não foi identificado para crianças. Notamos com interesse que Caldeira et al. demonstram a maior frequência de fraturas entre pacientes adolescentes com densidade óssea anormal, sugerindo que essas fraturas possam ser o primeiro sinal de osteoporose.

Caldeira et al. relatam fraturas em 12 de 36 pacientes; no entanto, apenas 33% desses foram associados a históricos de trauma. Há uma variação considerável na taxa de fraturas

relatada na literatura. Em nossa clínica, temos visto muito poucos casos desse tipo, sendo a maioria fraturas de costela (presumivelmente em decorrência de tosse vigorosa), ou casos associados a um trauma significativo, como acidentes de trânsito, por exemplo. A incidência relativamente alta no estudo de Caldeira et al. pode refletir um alto histórico familiar associado de osteoporose (25%).

Em seu artigo, Caldeira et al. tratam dos possíveis problemas do atraso da puberdade. Eles não aprofundam a discussão respeito disso. Atestam que não houve atraso na puberdade dessa população, possivelmente, por causa da idade mediana reduzida dos pacientes. Não obstante, a idade média foi de 13,2 anos e, portanto, se esperaria que muitos dos adolescentes tivessem entrado na puberdade. Alguns centros de FC relatam a inexistência de casos de atraso do início da puberdade, mas, certamente, esse não é um achado universal. Até mesmo pacientes que não apresentam atraso na puberdade podem ter níveis de hormônios sexuais reduzidos comparativamente a controles emparelhados por idade. Sabemos que há uma correlação negativa do pico de acúmulo de massa óssea e do pico de velocidade de crescimento com a idade da menarca. A velocidade máxima de acúmulo mineral ósseo ocorre durante a puberdade, e o atraso puberal pode resultar em deficiência mineral óssea irreversível. Dessa maneira, os médicos que cuidam de adolescentes com FC devem monitorar o desenvolvimento puberal e consultar especialistas em endocrinologia pediátrica a respeito de um desenvolvimento adequado para aquelas crianças que apresentam atraso puberal.

Nenhum dos pacientes do estudo de Caldeira et al. fazia uso de corticoterapia oral, o uso de corticosteróides inalados não apresentou efeito sobre a saúde óssea. As conclusões de estudos anteriores são inconsistentes a respeito dos efeitos negativos do uso de corticosteróides sobre a saúde óssea. Sabe-se, contudo, que os corticosteróides reduzem a função dos osteoblastos e a secreção de hormônios sexuais. Eles também interferem na absorção intestinal do cálcio. Embora não haja evidências conclusivas a respeito dos efeitos nocivos do uso de corticosteróides na densidade óssea em pacientes com FC, tais tratamentos devem ser administrados com cautela, assim como os riscos e os benefícios do tratamento devem ser avaliados em cada caso cuidadosamente.

Caldeira et al. afirmam que o tratamento da osteoporose não é suficientemente efetivo e está associado a possíveis efeitos colaterais significativos. A terapia à base de bifosfonato pode causar refluxo gastroesofágico e esofagite e foi associada à osteonecrose mandibular (embora não tenha ocorrido em pacientes com FC). Apesar disso, com prescrição e precauções racionais (isto é, administração de bifosfonato antes do desjejum com um copo de água, em posição vertical, permanecendo em posição vertical durante meia hora), eventos adversos, na verdade, são raros. Em pacientes adultos com FC e osteoporose, o bifosfonato tem sido administrado com sucesso, prevenindo qualquer piora e aumentando

a densidade óssea. Recomenda-se que o uso de bifosfonato em crianças seja restrito a centros especializados em FC. O tratamento pode ser salutar em crianças com histórico de fragilidade óssea e naquelas a espera de ou submetidas a transplante de pulmão<sup>5</sup>.

Para concluir, enquanto os pacientes com FC no Brasil estão vivendo mais devido aos avanços no controle da doença pulmonar, a prevalência de doença óssea está aumentando; assim, o diagnóstico precoce e o tratamento profilático dessa complicação são necessários. Caldeira et al. investigaram a saúde óssea de 37 adolescentes brasileiros com FC, fornecendo informações extremamente úteis para o tratamento de FC no Brasil. Eles recomendam que a concentração de esforços a fim de prevenir a baixa densidade óssea nas pessoas com FC deve ser direcionada para o início da adolescência. Sugerimos que a prevenção deva iniciar logo após o diagnóstico, encorajando desenvolvimento adequado da saúde pulmonar e da nutrição, a prática de atividade física, e exposição racional à luz do sol, ou pouco poderá ser feito para aumentar a massa óssea. Uma abordagem multifacetada, incluindo nutrição adequada e tratamento intensivo de doenças do pulmão para reduzir a inflamação sistêmica, é obrigatória<sup>5</sup>. Como Caldeira et al. afirmam, estudos longitudinais são necessários nesse contexto para aprofundar o conhecimento sobre os processos da doença.

### Referências

1. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. [Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus](#). J Cyst Fibros. 2005;4:7-26.
2. Döring G, Hoiby N; Consensus Study Group. [Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus](#). J Cyst Fibros. 2004;3:67-91.
3. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. [Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus](#). J Cyst Fibros. 2002;1:51-75.
4. 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.
5. Cystic Fibrosis Trust. Bone mineralisation in cystic fibrosis. <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Bone-Mineral-Booklet.pdf>.
6. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. [Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors](#). Thorax. 2000;55:798-804.
7. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul MC, Levi G. [Severe osteopenia in CFTR-null mice](#). Bone. 2004;35:595-603.
8. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, et al. [Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor](#). Eur Respir J. 2005;25:54-61.
9. 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.
10. Hardin DF, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. [Normal bone mineral density in cystic fibrosis](#). Arch Dis Child. 2001;84:363-8.
11. 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.
12. 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(1):18-25.

## The challenge of feeding children to protect against overweight

*O desafio de alimentar as crianças de maneira a protegê-las contra o sobrepeso*

**Shiriki K. Kumanyika<sup>1</sup>, Kristie J. Lancaster<sup>2</sup>**

Os pediatras e outros profissionais da área da saúde que trabalham com pais de crianças pequenas têm a assustadora responsabilidade de interpretar e fornecer orientação sobre a melhor maneira de alimentar as crianças durante os anos

de desenvolvimento. Tradicionalmente, as metas do fornecimento dessa orientação tinham como foco principal garantir ingestão energética e protéica adequadas, prevenindo deficiências de vitaminas e minerais, assim como doenças dos

1. PhD. Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology and Pediatrics, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

2. PhD. Associate professor, Department of Nutrition, Food Studies & Public Health, New York University, New York, NY, USA.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

**Como citar este artigo:** Kumanyika SK, Lancaster KJ. The challenge of feeding children to protect against overweight. J Pediatr (Rio J). 2008;84(1):3-6. doi:10.2223/JPED.1754