



Avaliação de doença óssea em pacientes com fibrose cística e doença pulmonar terminal

Cécile A. Robinson^{1,a}, Markus Hofer^{2,b}, Christian Benden^{1,c}, Christoph Schmid^{3,d}

1. Department of Pulmonology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland.
 2. Department of Pulmonology, Cantonal Hospital of Winterthur, Winterthur, Switzerland.
 3. Department of Endocrinology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9162-8239>
b. <http://orcid.org/0000-0003-1377-0496>
c. <http://orcid.org/0000-0002-8409-5646>
d. <http://orcid.org/0000-0003-2080-4439>

Recebido: 24 agosto 2017.

Aprovado: 10 abril 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Pneumologia, Hospital Universitário de Zurique, Zurique, Suíça.

RESUMO

Objetivo: A doença óssea é uma comorbidade comum em pacientes com fibrose cística (FC). Nosso objetivo foi determinar os fatores de risco e identificar possíveis marcadores bioquímicos de doença óssea relacionada à FC (DOFC) em uma coorte única de pacientes com FC e doença pulmonar terminal submetidos a avaliação para transplante de pulmão (TxP). **Métodos:** Todos os pacientes com FC avaliados para TxP em nosso centro entre novembro de 1992 e dezembro de 2010 foram incluídos no estudo. Foram avaliados dados clínicos e marcadores bioquímicos de remodelação óssea, bem como a densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar e colo do fêmur. Foram usados o teste de Spearman e análise de regressão logística multivariada. **Resultados:** Foram avaliados 102 pacientes adultos com FC. A média de idade foi de 28,1 anos (IC95%: 26,7-29,5), e a média do índice de massa corporal foi de 17,5 kg/m² (IC95%: 17,2-18,2). A média do escore T foi de -2,3 e -1,9 na coluna lombar e colo do fêmur, respectivamente, sendo menor nos homens que nas mulheres (-2,7 vs. -2,0 na coluna lombar e -2,2 vs. -1,7 no colo do fêmur). No geral, 52% apresentaram escore T < -2,5 em um dos dois sítios esqueléticos. O genótipo homocigoto para Phe508del foi encontrado em 57% dos pacientes sem osteoporose e em 60% daqueles com DMO baixa. A média do escore T não foi particularmente baixa em pacientes com mutações graves do gene *CFTR*. Embora o IMC tenha se correlacionado com o escore T no colo do fêmur e coluna lombar, os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e paratormônio não o fizeram. **Conclusões:** A DOFC é comum em pacientes com FC e doença pulmonar terminal, particularmente em homens e pacientes com IMC baixo. O estado de mutação da FC aparentemente não se correlaciona com a DOFC. Além disso, aparentemente não há correlação entre DMO baixa e outros fatores de risco ou parâmetros bioquímicos. A prevalência de DOFC parece ter diminuído recentemente, o que provavelmente é reflexo do aumento dos esforços para antecipar o diagnóstico e tratamento.

Descritores: Transplante de pulmão; Fibrose cística; Densidade óssea; Osteoporose.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva potencialmente fatal que afeta diversos órgãos e é causada por mutações do gene *CFTR*, que codifica principalmente um canal iônico de cloro.⁽¹⁾ As comorbidades relacionadas à FC reduzem a qualidade de vida relacionada à saúde e representam um desafio contínuo para pacientes e médicos. A causa da doença óssea relacionada à FC (DOFC) é provavelmente multifatorial; a DOFC é causada por pico de massa óssea abaixo do ideal e maior perda óssea na idade adulta e afeta até 20% dos pacientes adolescentes e 55-65% dos pacientes com idade ≥ 45 anos.⁽²⁾ Os fatores de risco de DOFC são sexo masculino, baixo índice de massa corporal (IMC), desnutrição, doença pulmonar avançada e corticoterapia sistêmica. Na verdade, vários fatores contribuem para a etiologia da DOFC: inflamação/infecção crônica, insuficiência pancreática exócrina/desnutrição, baixos níveis de hormônios anabólicos (insulina e IGF-I), baixos níveis de hormônios sexuais (estradiol e testosterona) e falta de atividade física.⁽³⁻¹⁰⁾ Além disso, demonstrou-se

recentemente que a disfunção da proteína CFTR afeta diretamente os osteoblastos por meio da redução da produção de osteoprotegerina e prostaglandina E2 (um metabólito da COX-2), ambas as quais são mediadoras da osteogênese.⁽¹¹⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de DOFC em uma coorte única de pacientes adultos com FC e doença pulmonar terminal avaliados para transplante de pulmão (TxP) em nosso centro ao longo de quase duas décadas, a fim de compreender melhor os fatores que contribuem para a DOFC, identificar possíveis marcadores bioquímicos de DOFC e avaliar as mudanças na gravidade da doença e nas terapias ao longo do tempo.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos com FC (com idade ≥ 18 anos) avaliados para TxP no Hospital Universitário de Zurique entre novembro de 1992 e dezembro de 2010. O encaminhamento e seleção de candidatos a TxP em nosso centro foram feitos de

Endereço para correspondência:

Cécile Robinson. Department of Pulmonology, University Hospital of Zurich, Rämistrasse 100, 8091, Zurich, Switzerland.
Tel.: 41 44 255-6023. Fax: 41 44 255-8997. E-mail: cecile.robinson@usz.ch

Apoio financeiro: Nenhum.

acordo com diretrizes publicadas pela *International Society for Heart and Lung Transplantation*.⁽¹²⁾ Foram coletados e tabulados dados sobre o estado de mutação do *CFTR* e o estado clínico dos pacientes [incluindo parâmetros como idade, sexo, estatura, peso, IMC, VEF₁ em % do previsto (VEF₁%), distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), exacerbações infecciosas no ano anterior e diabetes mellitus relacionado à FC (DRFC)]. A taxa de sobrevivência em 5 anos foi estimada de acordo com Liou et al.⁽¹³⁾ Além disso, os prontuários médicos dos pacientes foram analisados para que se obtivessem informações sobre corticoterapia inalatória, corticoterapia sistêmica, suplementação de vitamina D (pelo menos 800 U por dia) e terapia com bisfosfonatos. Foram medidos os seguintes níveis séricos: proteína C reativa, creatinina, albumina, glicose em jejum, hemoglobina A1c, cálcio (cujos valores foram posteriormente corrigidos pela albumina por meio da seguinte fórmula: cálcio medido - 0,025 × albumina + 1), fosfato, fosfatase alcalina óssea, 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), paratormônio (PTH), osteocalcina, testosterona (nos homens) e estradiol (nas mulheres). Em uma amostra da primeira urina da manhã, foram determinadas as relações entre cálcio e creatinina e deoxipiridinolina e creatinina. A creatinina foi também medida em uma amostra de urina de 24 h, a fim de estimar a massa muscular esquelética e a taxa de filtração glomerular (TFG). A equação de Cockcroft e Gault foi usada para calcular a TFG, como proposto por Soulsby et al.⁽¹⁴⁾ O tempo relativo até a primeira avaliação para TxP foi calculado e usado para a análise de regressão multivariada. Além disso, a densidade mineral óssea (DMO) foi medida por meio de *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA, absorciometria radiológica de dupla energia) e radiografia digital quantitativa (Horizon® DXA System; Hologic, Inc., Marlborough, MA, EUA) no colo do fêmur e coluna lombar, respectivamente. O escore T foi calculado em ambos os sítios. Em conformidade com os critérios de DMO da Organização Mundial da Saúde, a osteoporose foi definida por escore T ≤ -2,5, ao passo que a osteopenia foi definida por escore T entre -1,0 e -2,5.⁽¹⁵⁾

Os dados clínicos e bioquímicos estão relatados em forma de médias e intervalos de confiança de 95%. Foram avaliados os seguintes grupos de pacientes: 1) mulheres e homens; 2) pacientes com osteoporose (isto é, aqueles com escore T ≤ -2,5 em qualquer um dos sítios esqueléticos) e pacientes sem osteoporose; 3) pacientes avaliados no período inicial do estudo e pacientes avaliados mais recentemente. Para as comparações entre os grupos, foram usados o teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis; para as variáveis categóricas, foi usado o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram correlacionadas por meio de *r* de Spearman. Modelos de regressão logística univariada e multivariada foram usados para analisar a osteoporose (osteoporose global, osteoporose na coluna lombar e osteoporose no colo do fêmur) e o sexo, bem como o tempo relativo até a

avaliação para TxP e parâmetros clínicos (IMC, VEF₁%, DTC6, DRFC, níveis de 25(OH)D, níveis de fosfato, níveis de cálcio e níveis de proteína). Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Para todas as análises, valores de *p* < 0,05 foram considerados significativos. O Comitê de Ética em Pesquisa do Cantão de Zurique aprovou este estudo retrospectivo (Protocolo n. EK-1593).

RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo 102 adultos com FC candidatos a TxP. As características clínicas dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 1.

Havia valores de DMO medidos por meio de DXA para todos os pacientes. Destes, 8 (8%) apresentavam massa óssea normal, 41 (40%) apresentavam osteopenia e 53 (52%) apresentavam osteoporose em um dos sítios esqueléticos. A média do escore T no colo do fêmur e coluna lombar foi de -1,9 (IC95%: 1,73 a -2,10) e -2,3 (IC95%: -2,09 a -2,55), respectivamente, sendo menor nos homens que nas mulheres (*p* = 0,007 e *p* = 0,004, respectivamente; Figura 1).

Não houve diferenças entre homens e mulheres quanto aos parâmetros clínicos (ou ao uso de medicamentos), à exceção da estatura e do peso (Tabela 1). A média do IMC foi menor nos pacientes com osteoporose que naqueles sem a doença (17,4 kg/m² vs. 18,1 kg/m²; *p* = 0,007; Tabela 2). Não foram encontradas diferenças entre os subgrupos de pacientes com e sem osteoporose no tocante ao VEF₁%, DTC6, frequência de exacerbações da FC no ano anterior, uso de medicamentos, presença de insuficiência pancreática exócrina ou DRFC (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra a distribuição dos parâmetros bioquímicos em todos os pacientes com FC incluídos no estudo, de acordo com a presença ou ausência de osteoporose. Embora não tenha havido diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes, a probabilidade de apresentar maior relação cálcio/creatinina em uma amostra de urina em jejum foi maior naqueles com escore T baixo (*p* = 0,04), caracterizando osteoporose nos idosos. Em particular, não houve diferença nos níveis séricos de cálcio, fosfato, 25(OH)D ou PTH. Níveis elevados limítrofes de cálcio (corrigidos pela albumina) foram observados em 8 pacientes, e níveis de PTH > 65 ng/l (indicativos de hiperparatireoidismo secundário em pacientes com níveis séricos normais baixos) foram observados em 11 (Tabela 3). As correlações entre os níveis de PTH e os níveis de 25(OH)D e cálcio são apresentadas na Figura 2. Embora os níveis de PTH tenham se correlacionado significativamente com os níveis de cálcio corrigidos pela albumina (*r* de Spearman: -0,40; *p* < 0,001), eles não se correlacionaram com os níveis de 25(OH)D, idade, níveis de creatinina, TFG, níveis de albumina, relação cálcio/creatinina urinária, relação deoxipiridinolina/creatinina urinária ou níveis

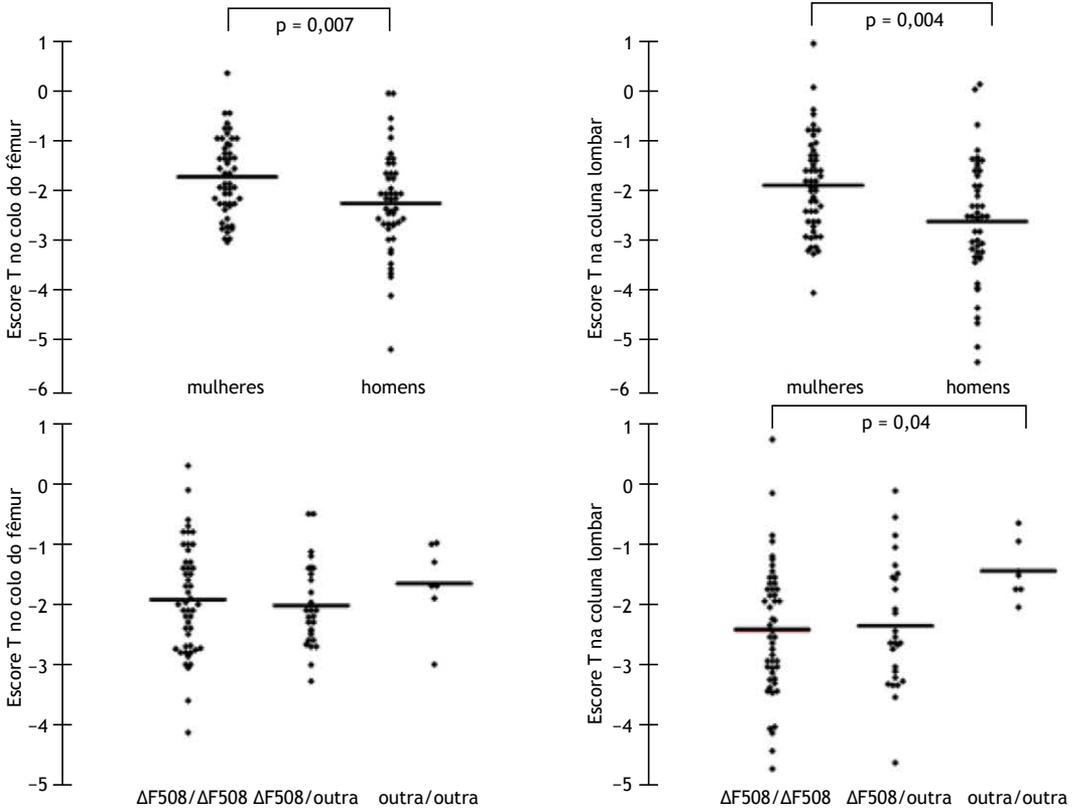


Figura 1. Distribuição dos escores T no colo do fêmur e coluna lombar, de acordo com o sexo e a mutação do gene *CFTR*.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com fibrose cística incluídos no estudo.^a

Característica	Total da amostra N = 102 (100%)	Mulheres com FC n = 53 (52%)	Homens com FC n = 49 (48%)	p
Idade, anos	28,1 (26,7-29,5)	27,5 (25,7-29,3)	28,8 (26,6-31,0)	
Estatura, cm	166 (164-167)	161 (160-164)	170 (168-172)	< 0,0001
Peso, kg	48 (47-50)	47 (45-49)	50 (48-53)	0,01
IMC, kg/m ²	17,5 (17,2-18,2)	18,0 (17,2-18,9)	17,4 (16,8-18,0)	
VEF ₁ , % do previsto	25 (24-27)	27 (24-29)	24 (22-26)	
Tempo relativo até a primeira avaliação, anos	9,9 (8,9-10,9)	10,4 (9,0-11,8)	9,3 (8,0-10,7)	
Estimativa da sobrevida em 5 anos, %	30 (28-33)	31 (27-35)	30 (28-33)	
Osteoporose, não/sim, n(%)	49/53 (48/52)	30/23 (57/43)	19/30 (39/61)	
Escore T na coluna lombar	-2,3 (-2,1 a -2,6)	-1,99 (-1,72 a -2,26)	-2,70 (-2,34 a -3,05)	0,004
DMO na coluna lombar				
Normal (Escore T > -1), n (%)	11 (11)	11 (21)	8 (16)	
Osteopenia (Escore T de -1 a -2,4), n (%)	41 (42)	30 (59)	25 (49)	
Osteoporose (Escore T ≤ -2,5), n (%)	45 (47)	10 (20)	18 (35)	
Escore T no colo do fêmur	-1,9 (-1,7 a -2,1)	-1,67 (-1,45 a -1,89)	-2,19 (-1,9 a -2,48)	0,007
DMO no colo do fêmur				
Normal (Escore T > -1), n (%)	16 (16)	8 (16)	3 (7)	
Osteopenia (Escore T de -1 a -2,4), n (%)	54 (55)	25 (49)	16 (35)	
Osteoporose (Escore T ≤ -2,5), n (%)	28 (29)	18 (35)	27 (59)	

FC: fibrose cística; IMC: índice de massa corporal; e DMO: densidade mineral óssea. ^aValores expressos em forma de média (IC95%), exceto onde indicado.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com fibrose cística incluídos no estudo, distribuídas de acordo com a presença ou ausência de osteoporose e a época de avaliação (mais antiga ou mais recente).^a

Característica	Osteoporose		Época de avaliação		p
	Sem n = 49 (48%)	Com n = 53 (52%)	51 primeiros pacientes	51 últimos pacientes	
Escore T na coluna lombar	-1,52 (-1,31 a -1,72)	-3,15 (-2,90 a -3,4)	-2,56 (-2,18 a -2,94)	-2,11 (-1,85 a -2,38)	0,02
Escore T no colo do fêmur	-1,29 (-1,11 a -1,47)	-2,55 (-2,35 a -2,75)	-2,29 (-2,01 a -2,57)	-1,58 (-1,37 a -1,79)	< 0,0001
Tempo relativo até a primeira avaliação, anos	11,7 (10,3-13,0)	8,2 (7,0-9,5)	5,7 (4,8-6,5)	14,1 (13,5-14,7)	
Sexo, F/M, n (%)	30/19 (61/39)	23/30 (43/57)	24/27 (47/53)	29/22 (57/43)	
Idade, anos	27,7 (25,6-29,9)	28,4 (26,6-30,3)	28,0 (26,1-29,8)	28,3 (26,2-30,4)	
IMC, kg/m ²	18,1 (17,6-18,6)	17,4 (16,5-18,3)	17,0 (16,6-17,4)	18,5 (17,6-19,4)	0,001
VEF ₁ , % do previsto	26 (24-28)	25 (22-27)	0,9 (0,7-0,9)	1,2 (0,5-1,8)	
DTC6, m	367 (336-398)	339 (301-378)	332 (300-366)	376 (340-413)	0,04
Exacerbação da FC no ano anterior	4,4 (4,2-4,7)	4,3 (3,9-4,6)	4,3 (4,0-4,5)	4,5 (4,1-4,8)	
Uso de prednisona, não/sim, n (%)	37/12 (76/23)	29/21 ^b (58/42)	32/16 ^b (63/37)	34/17 (67/33)	
Uso de corticosteroide inalatório, não/sim, n (%)	28/21 (57/43)	23/27 ^b (46/54)	23/25 ^b (45/55)	28/23 (55/45)	
Suplementação de vitamina D, não/sim, n (%)	22/27 (45/55)	27/23 ^b (54/46)	33/15 ^b (65/35)	16/35 (31/69)	< 0,001
Terapia com bisfosfonatos, não/sim, n (%)	46/3 (94/6)	42/8 ^b (84/16)	46/2 ^b (90/10)	42/9 (82/18)	0,05
DRFC, não/sim, n (%)	12/37 (24/76)	22/31 (42/58)	23/28 (45/55)	11/40 (22/78)	
Insuficiência pancreática exócrina, não/sim, n (%)	46/3 (94/6)	51/2 (96/4)	47/4 (92/8)	50/1 (98/2)	
Genótipo do <i>CFTR</i> , n (%) ^c					
Desconhecido	7 (14)	11 (21)	15 (29)	3 (6)	
Conhecido	42 (86)	42 (79)	36 (71)	48 (94)	
Grave/Grave	25 (60)	26 (62)	20 (55)	29 (60)	
Grave/Leve	11 (26)	15 (36)	15 (42)	13 (27)	
Leve/Leve	6 (14)	1 (2)	1 (3)	6 (13)	
Estimativa de sobrevida em 5 anos, % ^d	30 (27-34)	30 (27-34)	31 (27-35)	30 (26-33)	

IMC: índice de massa corporal; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; FC: fibrose cística; DRFC: diabetes mellitus relacionado à FC; e *CFTR*: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (regulador de condutância transmembrana em fibrose cística). ^aValores expressos em forma de média (IC95%), exceto onde indicado. ^bMedicamento desconhecido em 3 pacientes. ^cGrave: mutações classe I-III; leve: mutações classe IV-VI. ^dEm conformidade com Liou et al.⁽¹³⁾

de creatinina urinária de 24 h. Os níveis séricos de PTH não aumentaram em um número substancial de pacientes com níveis séricos reduzidos de 25(OH)D. Além disso, não houve relação entre níveis séricos de PTH e aumento de marcadores de reabsorção óssea ou DMO baixa.

Como se pode observar na Tabela 2, 50 pacientes (49%) recebiam suplementação de vitamina D (4.000 UI mais suplementação multivitamínica incluindo vitaminas A, D, E e K), e 11 pacientes (11%) recebiam terapia com bisfosfonatos; 48 (47%) usavam corticosteroides inalatórios regularmente, e 33 (32%) recebiam corticoterapia sistêmica prolongada. A probabilidade de DMO baixa foi maior nos pacientes

que usavam corticosteroides sistêmicos (p = 0,023). Houve correlação entre IMC baixo e DMO baixa (p = 0,004). Dos 102 pacientes incluídos no estudo, 97 (95%) apresentavam insuficiência pancreática exócrina e recebiam suplementação de enzimas pancreáticas (cuja dose variava de acordo com a dieta).

O estado de mutação da FC era conhecido em 84 pacientes. Destes, 51 (61%) apresentavam mutação grave (Tabela 2). No tocante ao estado de mutação do *CFTR* (mutações graves vs. leves), não houve diferenças entre os dois tipos de mutação quanto à DMO.

Como se pode observar na Tabela 2, foram feitas comparações entre os pacientes com FC avaliados para TxP no período de 1992-2003 (n = 51) e aqueles

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos nos pacientes com fibrose cística incluídos no estudo, distribuídos de acordo com a presença ou ausência de osteoporose.^a

Parâmetro	Todos	Sem osteoporose	Com osteoporose	p	Faixa de referência
PCR, mg/l	33 (26-40)	31 (19-44)	34 (25-42)		< 5
Creatinina, µmol/l	67 (64-70)	65 (61-68)	69 (65-73)		62-106
TFG, ml/min/1,73 km ²	92 (88-96)	95 (90-100)	90 (84-96)		
Albumina, g/l	36 (35-38)	37 (35-40)	35 (34-37)		40-49
HbA1c, %	6,7 (6,5-6,9)	6,7 (6,4-6,9)	6,6 (6,3-7,0)		4,8-5,9
Glicose em jejum, mmol/l	6,5 (5,8-7,2)	6,6 (5,6-6,7)	6,8 (5,6-8,0)		< 5,6
Cálcio (corrigido pela albumina), mmol/l	2,36 (2,32-2,40)	2,33 (2,26-2,40)	2,39 (2,36-2,43)		2,09-2,54
Fosfato, mmol/l	1,05 (1,01-1,10)	1,02 (0,95-1,09)	1,08 (1,02-1,14)		0,87-1,45
Fosfatase alcalina, U/l	139 (119-158)	138 (11-164)	140 (11-168)		40-129
Fosfatase alcalina óssea, µg/l (n = 83)	15,7 (13,7-17,7)	15,1 (12,7-17,6)	16,4 (13,1-19,6)		3,7-21,1
25(OH)D, µg/l (n = 85)	21 (18-23)	21 (18-25)	20 (16-24)		10-42
25(OH)D < 30 µg/l, não/sim, n (%)	22/63 (26/74)	11/34 (24/76)	11/29 (28/72)		
PTH, ng/l (n = 84)	50 (46-61)	50 (40-59)	51 (31-71)		15-65
PTH > 65 ng/l, não/sim, n (%)	73/11 (87/13)	40/4 (91/9)	33/7 (83/17)		
Osteocalcina, ng/l (n = 30)	4,3 (3,5-5,0)	4,6 (3,3-5,9)	4,0 (3,1-5,0)		2,4-10,0
Testosterona (nos homens), nmol/l (n = 34)	13,6 (11,3-15,9)	15,8 (12,3-19,3)	11,7 (8,6-14,8)		7,57-31,4
Estradiol (nas mulheres), pmol/l (n = 39)	189 (129-250)	189 (95-283)	190 (110-270)		
Cálcio/creatinina urinária (n = 78)	0,5 (0,5-0,6)	0,50 (0,39-0,61)	0,55 (0,45-0,65)		0,1-0,5
Cálcio/creatinina urinária > 0,5, não/sim, n (%)	46/32 (59/41)	20/16 (56/44)	12/29 (29/71)	0,04	
Deoxipiridinolina/creatinina urinária (n = 85)	8,0 (7,0-9,0)	7,7 (6,3-9,1)	8,4 (6,8-9,9)		2,5-5,0
Deoxipiridinolina/creatinina urinária > 5,0, não/sim, n (%)	23/62 (27/73)	11/33 (25/75)	12/29 (29/71)		
Creatinina urinária/24 h, mmol (n = 90)	8,7 (8,0-9,4)	9,0 (8,1-9,9)	8,5 (7,5-9,5)		

PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular (calculada por meio da equação de Cockcroft e Gault); HbA1c: hemoglobina A1c; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; e PTH: paratormônio. ^aValores expressos em forma de média (IC95%), exceto onde indicado.

avaliados para TxP no período de 2004-2010 (n = 51). A osteoporose foi muito mais comum no primeiro período (n = 34; 65% vs. n = 19; 36,5%), ao passo que a osteopenia foi mais comum no segundo período (n = 14; 27% vs. n = 27; 52%). Os 51 pacientes avaliados no período mais recente apresentavam IMC maior (18,5 kg/m² vs. 17 kg/m²; p = 0,007). Além disso, a suplementação de vitamina D e a terapia com bisfosfonatos foram mais comuns no período mais recente que no período mais antigo (n = 35; 67% vs. n = 15; 29% e n = 9; 17,3% vs. n = 2; 4%, respectivamente). Ainda, o DRFC foi mais frequentemente diagnosticado (e, em seguida, tratado com insulina) no período mais recente (n = 40; 77% vs. n = 28; 54%).

Na análise multivariada, a prevalência global de osteoporose foi menor no período mais recente (OR = 0,88; IC95%: 0,80-0,96; p = 0,005), assim como o foi a prevalência de osteoporose no colo do fêmur (OR = 0,76; IC95%: 0,63-0,92; p = 0,05). O VEF₁% elevado foi um preditor negativo de osteoporose no colo do fêmur (OR = 0,88; IC95%: 0,79-0,98; p = 0,03). A osteoporose na coluna lombar foi mais comum nos homens que nas mulheres (OR = 2,68; IC95%: 1,13-6,35; p = 0,03). O IMC baixo foi um preditor positivo de osteoporose (OR = 0,75; IC95%: 0,58-0,98; p = 0,003) e osteoporose na coluna lombar

(OR = 0,70; IC95%: 0,54-0,91; p = 0,007). A média do escore T no colo do fêmur foi maior nos pacientes com DRFC que naqueles sem DRFC (-1,73; IC95%: -1,74 a -2,10 vs. -2,30; IC95%: -1,90 a -2,69; p = 0,003; OR = 0,13; IC95%: 0,02-0,67; p = 0,02).

DISCUSSÃO

DMO baixa é uma comorbidade comum em pacientes com FC⁽¹⁶⁾; esteve presente em metade de nossa coorte. Esse resultado é consistente com os de outros estudos^(2,10,17) e mostra a alta prevalência de doença óssea em pacientes com FC (e, em nossa coorte em particular, em pacientes com FC e doença pulmonar terminal submetidos a avaliação para TxP). A osteoporose (particularmente a osteoporose na coluna lombar) foi mais comum em homens com FC que em mulheres com FC, como relatado anteriormente.⁽¹⁸⁾

Em pacientes com FC e doença pulmonar terminal, o risco de DMO baixa é alto, e muitos estudos transversais encontraram diversos fatores relacionados com DMO baixa, incluindo função pulmonar, IMC e uso de corticosteroides.^(4-6,8,19-21) No que tange à idade, há resultados conflitantes.^(2,3,6,17,19) Em nossa coorte, o IMC teve um impacto significativo na DMO (particularmente em pacientes avaliados mais recentemente e no colo do fêmur). No entanto, não houve correlação entre idade e DMO baixa. Trata-se de um achado surpreendente,

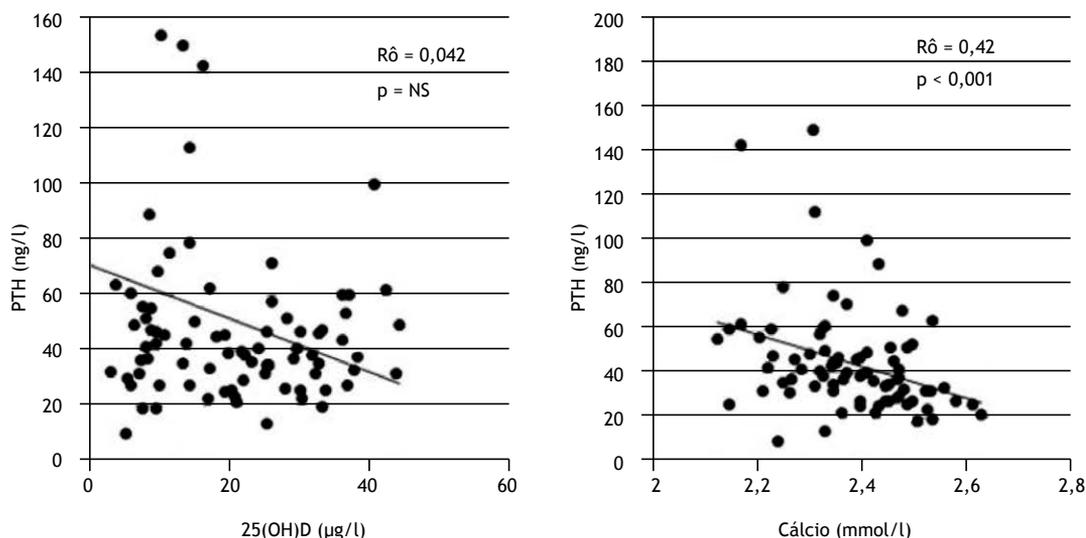


Figura 2. Correlação de Spearman entre os níveis séricos de paratormônio (PTH) e os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) e cálcio (corrigido pela albumina). NS: não significante.

pois a faixa de IMC foi bastante estreita em nossa coorte. Como não realizamos uma análise detalhada da composição corporal, não foi possível determinar se havia relação entre a DMO e a massa muscular esquelética ou entre a DMO e a massa gorda. Diminuição da capacidade física^(4,22) e infecções recorrentes^(10,23) são outros fatores que contribuem para a DMO baixa. Em nossa coorte, nem o teste de exercício (DTC6) nem a frequência de exacerbações no ano anterior à avaliação para TxP se correlacionaram com DMO baixa. Além disso, não houve correlação entre DMO baixa e os parâmetros bioquímicos. A deficiência de vitamina D é reflexo da desnutrição e afeta a homeostase do cálcio e a remodelação óssea,⁽¹⁶⁾ sendo um achado comum em pacientes com FC. Vários estudos mostram que a 25(OH)D é baixa em pacientes com FC, independentemente da idade. Isso ocorre em virtude de má absorção, produção insuficiente de vitamina D na pele (que ocorre em virtude da diminuição da exposição à luz solar em consequência de níveis mais baixos de atividade física ao ar livre), menor quantidade de gordura corporal para armazenamento, quantidades reduzidas de proteína de ligação à vitamina D com menor meia-vida e hospitalizações recorrentes.⁽²⁴⁾ A deficiência de vitamina D pode resultar em hiperparatireoidismo secundário, e altos níveis de PTH podem estar relacionados com DMO baixa em pacientes com FC. West et al.⁽²⁵⁾ sugeriram que o PTH é um preditor mais sensível de DOFC em pacientes com FC do que a 25(OH)D. Embora a maioria de nossos pacientes tenha apresentado níveis de 25(OH)D < 30 µg/l, não houve correlação entre 25(OH)D e DMO ou DMO baixa. Além disso, não houve relação entre os níveis de PTH e os níveis de 25(OH)D ou DMO baixa em nossa coorte de pacientes, um achado consistente com os de Flohr et al.⁽⁵⁾ É interessante notar que apenas 13 pacientes em nossa coorte apresentavam hiperparatireoidismo secundário (níveis de PTH > 65 ng/l). Nem função renal reduzida nem níveis baixos de 25(OH)D resultaram em aumento dos níveis de PTH na maioria de nossos pacientes. Além disso, o PTH não

foi um parâmetro adequado para detectar ou monitorar DOFC; os níveis de PTH não refletiram deficiência de vitamina D em pacientes com FC, doença pulmonar terminal e alta prevalência de DOFC. No entanto, a correlação negativa entre níveis séricos de cálcio corrigido pela albumina e PTH foi notável e altamente significativa. Quase 10% dos pacientes apresentavam níveis séricos limítrofes ou elevados de cálcio corrigido pela albumina; nenhum apresentava hiperparatireoidismo primário. Já se demonstrou a correlação entre a osteocalcina, um marcador sérico da atividade dos osteoblastos, e perda óssea.⁽²⁶⁾ Alterações da remodelação óssea com aumento da reabsorção óssea e alteração da formação óssea foram descritas anteriormente.^(16,27,28) No entanto, não observamos nenhuma correlação entre osteocalcina ou deoxipiridinolina e DMO; observamos apenas uma correlação de significância limítrofe com calciúria (avaliada em uma amostra de urina em jejum). Já se demonstrou a relação entre hipogonadismo masculino e DOFC e fraturas vertebrais.^(29,30) Embora a prevalência de DMO baixa tenha sido maior em homens que em mulheres em nossa coorte, não observamos nenhuma correlação entre testosterona e DMO.

Estudos experimentais mostram que camundongos nulos para *CFTR* exibem osteopenia grave.⁽³¹⁾ Em um estudo transversal que incluiu 88 pacientes adultos com FC, relatou-se que a DMO na coluna lombar e colo do fêmur é significativamente menor em pacientes homocigotos ou heterocigotos para Phe508del do que em pacientes sem a mutação $\Delta F508$.⁽¹⁷⁾ Aris et al.⁽³²⁾ aventaram a hipótese de que mutações do gene *CFTR* podem fornecer uma ligação genética, influenciando diretamente a função das células ósseas. Além disso, demonstrou-se recentemente que a proteína *CFTR* está expressa em células ósseas humanas e desempenha um papel importante na produção de osteoprotegerina e prostaglandina E2, fatores fundamentais na formação e regeneração óssea.⁽³³⁻³⁵⁾ Jacquot et al. testaram um corretor de *CFTR* (miglustate) em um modelo animal

de FC (camundongos com a mutação Phe508del) e observaram volume ósseo normalizado e formação óssea melhorada,⁽¹¹⁾ o que os levou a indagar se medicamentos cujo alvo seja a CFTR podem atuar diretamente nas células ósseas. No presente estudo, não observamos nenhuma correlação entre a mutação Phe508del e DOFC. Embora a CFTR seja expressa no tecido ósseo e, portanto, o estado de mutação da FC possa teoricamente influenciar a densidade da massa óssea, nossos dados demonstram claramente que, em pacientes com doença pulmonar terminal, a doença pulmonar em si e a insuficiência pancreática (que resulta em metabolismo catabólico) têm em geral um impacto indireto muito maior na saúde óssea do que o estado de mutação do gene *CFTR*.

No presente estudo, a frequência de DMO baixa no momento da avaliação para TxP diminuiu ao longo do tempo. A DMO baixa foi muito mais comum no início do período de estudo que no fim, um achado que é consistente com os de outros estudos.^(17,36,37) Embora essa redução na incidência de DMO baixa tenha sido mais pronunciada no colo do fêmur que na coluna lombar, esta foi mais gravemente afetada ao longo do tempo que aquele. Os pacientes avaliados para TxP mais recentemente apresentaram IMC significativamente maior. Além disso, a suplementação de vitamina D (isolada ou com terapia com bisfosfonatos) foi mais comum nesses pacientes, ao passo que a corticoterapia sistêmica foi menos comum. Consequentemente, os níveis de 25(OH)D tenderam a ser maiores nesses pacientes. Além disso, como o DRFC foi mais frequentemente diagnosticado na época mais recente que na mais antiga, o tratamento com insulina foi mais comum entre os pacientes avaliados para TxP mais recentemente que entre aqueles avaliados mais cedo, um achado consistente com os de outro estudo.⁽³⁸⁾ É interessante notar que a DMO no colo do fêmur foi significativamente maior em pacientes com DRFC. Nossos achados não estão de acordo com os de um estudo recente no qual pacientes com FC moderada avaliados no período de 1995-1999 foram comparados àqueles avaliados no período de 2011-2013,⁽³⁹⁾ sem diferenças significativas entre as duas coortes de pacientes quanto à DMO ou ao IMC. De modo geral, a prática atual de tratamento de pacientes em nosso centro claramente resultou em notável melhoria da saúde óssea. Nossos resultados indicam que o reconhecimento da FC como uma "doença de múltiplos órgãos", bem como o foco na melhoria da nutrição e no tratamento da doença óssea, além da detecção precoce de DRFC e tratamento com insulina (evitando a corticoterapia sistêmica) resultaram em melhoria da saúde (inclusive da saúde óssea) e em comorbidades menos graves em nossa coorte de pacientes com FC.

Nosso estudo tem vários pontos fortes. Nossa coorte consistiu em pacientes com FC e doença pulmonar

terminal, minuciosamente avaliados para TxP por meio de um protocolo padronizado. Portanto, nosso estudo fornece informações clínicas detalhadas sobre uma coorte única e bem estudada de pacientes, que foram bem emparelhados por função pulmonar, estado de desempenho (DTC6), tempo relativo até a avaliação para TxP e estimativa de sobrevida em 5 anos. Em comparação com outros estudos com amostra semelhante à nossa quanto ao tamanho, nosso estudo envolveu uma coorte relativamente homogênea no tocante à gravidade da doença pulmonar. A avaliação de pacientes em um único centro permite a comparação direta dos valores de DMO ao longo de um período de observação prolongado (isto é, quase duas décadas), já que os aparelhos de DXA foram calibrados apropriadamente.

Uma limitação de nosso estudo é que os resultados da DXA foram relatados em forma de escore T. Não havia dados referentes ao escore Z na maioria dos pacientes avaliados no início do período de estudo. Para que pudessem ser comparados, os dados de toda a coorte foram relatados em forma de escore T. Como os pacientes incluídos no estudo estavam na faixa etária de 25 a 30 anos, não havia expectativa de grande distorção dos dados com o uso do escore T.

A DOFC é uma comorbidade comum em pacientes com FC e pode ter grave impacto no estado de saúde e na qualidade de vida relacionada à saúde. O surgimento e progressão de manifestações clínicas da FC, tais como a DOFC, são determinados principalmente por exposição ambiental, tratamento médico e adesão à terapia, bem como pelo estado de mutação do *CFTR*. A prevalência de DMO baixa em candidatos a TxP com FC tem diminuído nos últimos anos, o que indica melhor compreensão da FC como sendo uma doença que afeta diversos órgãos e melhoria da assistência multidisciplinar à FC, incluindo detecção e tratamento precoce de comorbidades relacionadas à FC. No presente estudo, não observamos nenhuma correlação entre o estado de mutação do gene *CFTR* e a DOFC. Em nossa opinião, a gravidade da doença pulmonar e a insuficiência pancreática têm um impacto (indireto) muito maior no surgimento de DOFC do que o estado de mutação do *CFTR* em si.

De modo geral, não conseguimos identificar um parâmetro bioquímico que se relacionasse com DOFC em pacientes com FC e doença pulmonar terminal (exceto talvez a calciúria em jejum, reflexo da perda líquida de massa óssea). A DXA continua a ser a única ferramenta diagnóstica confiável para avaliar a DOFC, que ainda é um problema prevalente e desafiador, especialmente em pacientes com doença pulmonar avançada, pacientes do sexo masculino e pacientes com IMC baixo. Na última década, foram feitos esforços para prevenir e tratar a DOFC apropriadamente. Nossos dados mostram que nossa prática atual de tratamento de pacientes com DOFC tem resultado em melhoria da saúde óssea.

REFERÊNCIAS

1. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1574-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1502191>
2. Paccou J, Zeboulon N, Combesure 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):1-7. <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9316-9>
3. 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(9):798-804. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.9.798>
 4. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):366-72. <https://doi.org/10.1007/s001980170104>
 5. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(4):531-6. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460531>
 6. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone.* 2004;35(3):771-6. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.05.009>
 7. 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(5):1014-20. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2336>
 8. 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(1):73-7. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.009>
 9. Tschopp O, Boehler A, Speich R, Weder W, Seifert B, Russi EW, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant.* 2002;2(2):167-72. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.020208.x>
 10. Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):789-94. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9910118>
 11. Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1401-1412. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3343-3>
 12. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011>
 13. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52. <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.345>
 14. Soulsby N, Greville H, Coulthard K, Doecke C. What is the best method for measuring renal function in adults and children with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2010;9(2):124-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.12.002>
 15. Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. *Bone.* 2017;104:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.12.016>
 16. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):151-7. <https://doi.org/10.1007/s001980200007>
 17. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulási JB, Bailey M, Ebeling PR, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005;25(1):54-61. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00050204>
 18. Baker JF, Putman MS, Herlyn K, Tillotson AP, Finkelstein JS, Merkel PA. Body composition, lung function, and prevalent and progressive bone deficits among adults with cystic fibrosis. *Joint Bone Spine.* 2016;83(2):207-11. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.04.021>
 19. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1999;81(3):235-40. <https://doi.org/10.1136/adc.81.3.235>
 20. Gronowitz E, Garemö M, Lindblad A, Mellström D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):688-93. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00601.x>
 21. Grey AB, Ames RW, Matthews RD, Reid IR. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1993;48(6):589-93. <https://doi.org/10.1136/thx.48.6.589>
 22. Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, Wilcox PG. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care.* 2003;167(2):150-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.2202053>
 23. Shead E, Haworth C, Barker H, Gunn E, Bilton D, Scott M, et al. Alterations in bone metabolism occur at times of infective exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61:l35-li.
 24. Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Joint Bone Spine.* 2011;78(5):445-50. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.11.015>
 25. West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. *Chest.* 2011;140(2):469-474. <https://doi.org/10.1378/chest.10.2114>
 26. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(2):382-6. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-382>
 27. Gordon CM, Binello E, LeBoff MS, Wohl ME, Rosen CJ, Colin AA. Relationship between insulin-like growth factor I, dehydroepiandrosterone sulfate and proresorptive cytokines and bone density in cystic fibrosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):783-90. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0058-x>
 28. 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(3):1888-96. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>
 29. Donovan DS Jr, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Schulman L, McGregor C, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1892-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9712089>
 30. Leifke E, Friemert M, Heilmann M, Puvogel N, Smaczny C, von zur Muhlen A, et al. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):551-7. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551>
 31. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul MC, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone.* 2004;35(3):595-603. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.05.021>
 32. Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur Respir J.* 2005;25(1):9-11. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00125804>
 33. Le Heron L, Guillaume C, Velard F, Braux J, Touqui L, Moriceau S, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. *J Cyst Fibros.* 2010;9(1):69-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.11.005>
 34. 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(7):650-1. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075887>
 35. Gimenez-Maitre A, Le Henaff C, Norez C, Guillaume C, Ravoninjatovo B, Laurent-Maquin D, et al. Deficit of osteoprotegerin release by osteoblasts from a patient with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;39(3):780-1. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104111>
 36. Le Henaff C, Haÿ E, Velard F, Marty C, Tabary O, Marie PJ, et al. Enhanced F508del-CFTR channel activity ameliorates bone pathology in murine cystic fibrosis. *Am J Pathol.* 2014;184(4):1132-1141. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.12.027>
 37. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest.* 2006;130(2):539-44. <https://doi.org/10.1378/chest.130.2.539>
 38. Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros.* 2012;11(2):131-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.10.005>
 39. Putman MS, Baker JF, Uluer A, Herlyn K, Lapey A, Sicilian L, et al. Trends in bone mineral density in young adults with cystic fibrosis over a 15 year period. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):526-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.011>