

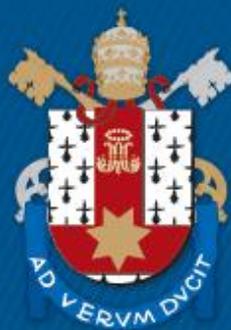
PUCRS

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

RUBENS GABRIEL FEIJÓ ANDRADE

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX E ABSORCIOMETRIA RADIOLÓGICA DE
DUPLA ENERGIA NA AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA**

PÓS-GRADUAÇÃO - STRICTO SENSU



**Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

RUBENS GABRIEL FEIJÓ ANDRADE

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX E ABSORCIOMETRIA
RADIOLÓGICA DE DUPLA ENERGIA NA AVALIAÇÃO DA DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE
CÍSTICA**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Pinto

Porto Alegre

2019

Ficha Catalográfica

A553t Andrade, Rubens Gabriel Feijó

Tomografia computadorizada de tórax e absorciometria radiológica de dupla energia na avaliação da densidade mineral óssea em pacientes pediátricos com Fibrose Cística : TC de tórax e DXA na avaliação da densidade mineral óssea em pacientes pediátricos com Fibrose Cística / Rubens Gabriel Feijó Andrade . – 2019.

49 p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. Tomografia Computadorizada. 2. Absorciometria radiológica de dupla energia. 3. Densidade mineral óssea. 4. Fibrose cística. I. Pinto, Leonardo Araújo.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

Agradecimentos

Aos principais responsáveis, meus amados pais Ruth e Ernesto, pelo amor incondicional e apoio constante.

Aos meus admirados irmãos, Ernesto e Cristiano, pela amizade, carinho e exemplo.

A minha amada Ana Paula, pelo amor e por tornar a vida mais leve.

Ao meu saudoso avô Feijó, pelo amor e pelos valores ensinados.

Ao Bruno, o maior incentivador desse doutorado, há muito tempo presente como grande amigo, colega e exemplo de pessoa e profissional.

Ao Dr. Leonardo Pinto, meu excepcional orientador, com quem tive o prazer de conviver e aprender.

A Dra. Gabriele C Forte, fundamental em todo o processo, exemplo de dedicação, inteligência e perseverança.

Aos amigos e colegas do CDI da PUC, pela ajuda e incentivo

Aos colegas e amigos do SIDI, em especial ao Dr. Jader pelas oportunidades profissionais e amizade.

A toda equipe da pós-graduação da PUC, em especial a Carla, por toda ajuda e carinho.

Aos amigos BFM, pelas risadas e amizade verdadeira de longa data.

Muito Obrigado!

Resumo

Introdução: A avaliação precoce da densidade mineral óssea (DMO) em pacientes fibrose cística (FC) apresenta impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Objetivo: avaliar a concordância entre a tomografia computadorizada (TC) de tórax e a densitometria óssea para avaliação da DMO em pacientes pediátricos com FC. Secundariamente, avaliar a prevalência de baixa DMO nesses pacientes.

Metodologia: Estudo transversal, com coleta de dados retrospectiva. Foram revisadas TCs de tórax, com baixa dose de radiação e com filtro de reconstrução interativa, sem anestesia ou sedação, realizadas por indicações clínicas em pacientes com FC, entre 6 e 18 anos de idade. Para a coleta de dados, utilizou-se um questionário padrão com os seguintes itens: idade, sexo, estado nutricional, função pulmonar, mutação genética, colonização bacteriana, dose de radiação e a DMO. A densidade óssea foi medida em unidades Hounsfield, obtida pela média de medidas de região de interesse na porção trabecular central de três corpos vertebrais dorsais inferiores, evitando a cortical óssea, áreas com lesões ou com artefatos detectáveis. As medidas de densidade óssea por TC de tórax foram comparadas com as medidas de densidade óssea por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA). A correlação entre os dois métodos (TC de tórax e a DXA lombar) foi avaliada através do coeficiente de correlação de Pearson.

Resultados: Foram avaliados 18 crianças e adolescentes, com média de idade igual a $16,1 \pm 3,4$ anos. Houve predomínio do sexo masculino (66,7%), e 15 (83,3%) participantes eram caucasianos. Três (16,7%) pacientes eram homocigotos e nove (50%) eram heterocigotos para a mutação F508del. A mediana do escore-Z da densidade mineral óssea pelo DXA foi de 0,65 (-1,60 a 0,20) e a média da TC torácica foi de $229,2 \pm 30,6$ UH. Quinze (83,3%) pacientes foram diagnosticados como normais e três (16,7%), com baixa DMO. Uma forte correlação positiva foi observada entre a DMO medida pela TC torácica e o DXA ($r = 0,740$; $p < 0,001$).

Conclusão: O presente estudo mostrou uma forte correlação positiva entre TC torácica e DXA lombar para avaliar a saúde óssea em crianças e adolescentes com FC. Além disso, observou-se prevalência abaixo do relatado pela literatura.

Palavras-chave: Densidade óssea; fibrose cística; tomografia computadorizada por raios; X densitometria.

Abstract

Background: Early bone mineral density (BMD) evaluation in cystic fibrosis (CF) patients has a positive impact on patients' quality of life.

Objective: the study was designed to evaluate the concordance between thoracic computed tomography (CT) and dual-energy radiological absorption (DXA) in the evaluation of BMD in patients with CF. Secondly, to evaluate the prevalence of low BMD in these patients.

Methods: This is a cross-sectional study with retrospective analysis of low dose CT scans of the thorax with an iterative reconstruction processing of the images. The indication for the scans was any clinical reason requiring CT chest to assess pulmonary changes of CF patients, aged between 8 and 18 years-old. Use of anaesthesia or sedation for the CT or DXA scanning was not needed. We included sociodemographic (age, sex) and clinical (genetic mutation, laboratory tests, lung function and nutritional status) data in the analysis. The average Hounsfield values of a region of interest calliper (ROI) positioned in the trabecular bone of 3 lower thoracic vertebrae measured the bone density on CT. We positioned the ROI avoiding focal lesions or artifacts. We compared the CT bone density with the DXA scan measurements on each patient, and we calculated the correlation between both CT and DXA measurements using Pearson's correlation coefficient.

Methods: Cross-sectional study with retrospective data collection, in which CT scans of the thorax performed by clinical indications in patients with CF between the ages of 8 and 18 years were performed with low radiation dose and reconstruction iterative filter without anesthetic or sedation, for the measurement of BMD. Sociodemographic data (age, sex), clinical (genetic mutation, laboratory tests, lung function and nutritional status) were evaluated. The bone density was measured in Hounsfield Units obtained by the average region of interest measurements in the central portion of three lower thoracic vertebral bodies, avoiding areas with lesions or artifacts. The measurements of bone density by chest CT were compared with the measurements of bone density from DXA and the existence of correlation between measurements was evaluated. Pearson's correlation coefficient was calculated to evaluate the correlation between the both methods (computed tomography of the chest and bone densitometry).

Results: A total of 18 children and adolescents, with mean age 16.1 ± 3.4 years were evaluated. There was a predominance of males (66.7%), and 15 (83.3%) participants were Caucasians. Three (16.7%) patients were homozygous and nine (50%) were heterozygous for F508del. The

median of BMD z-score by DXA was 0.65 (−1.60 to 0.20) and the mean of thoracic CT was 229.2 ± 30.6 HU. Fifteen (83.3%) patients were diagnosed as normal and three (16.7%), as low BMD. A strong positive correlation was observed between BMD measured by thoracic CT and DXA ($r=0.740$; $p<0.001$).

Conclusions: The present study showed a strong positive correlation between thoracic CT and lumbar DXA to evaluate bone health in children and adolescents with CF. In contrast to the literature, we observed a lower prevalence of low BMD in our cohort of patients.

Key words: Bone density, cystic fibrosis, Tomography, X-Ray Computed, Densitometry.

Lista de Figuras

Figura 1a. Localização das regiões de interesse (RDIs) nas últimas três vértebras dorsais inferiores em reformatação sagital de TC de tórax.

Figura 1b. RDI com demonstração da densidade óssea medida em unidades Hounsfield medida no plano axial.

Figura 2. Exemplo de avaliação da densidade mineral óssea através do DXA da coluna lombar.

Lista de Abreviaturas

ALARA	<i>as low as reasonable achievable</i> (a dose mais baixa aceitável)
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
DMO	densidade mineral óssea
DXA	<i>dual-energy x-ray absorptiometry</i> (absorciometria de raios x de dupla energia)
FC	fibrose cística
FE	elemento finito
HR-pQCT	tomografia periférica quantitativa de alta resolução
IMC	índice de massa corporal
IR	<i>iterative reconstruction</i> (reconstrução iterativa)
mAs	miliamperagem por segundo
mSv	milisilvert
NHANES	<i>national health and nutrition examination survey</i> (pesquisa nacional de exame de saúde e nutrição)
kVp	kilovoltagem
QCT	<i>quantitative computed tomography</i>
QUS	ultrassonometria quantificada
RM	ressonância magnética
RDI	região de interesse
SNR	relação sinal ruído
TC	tomografia computadorizada
UH	unidade Hounsfield
VEF1	volume expiratório forçado no primeiro segundo

Sumário

1.	Introdução.....	11
2.	Referencial Teórico	12
	Conceito.....	12
	Epidemiologia.....	12
	Densidade Mineral Óssea	13
	Densidade Mineral Óssea na FC	13
	Fatores associados à Baixa Densidade Mineral Óssea	15
	Métodos diagnósticos de avaliação óssea em FC	20
	Tratamento.....	28
3.	Justificativa.....	30
4.	Hipótese.....	30
5.	Objetivos.....	31
	Objetivo principal	31
	Objetivo específico	31
6.	Metodologia.....	32
	Delineamento.....	32
	Participantes	32
	Critérios de inclusão	32
	Critérios de exclusão	32
	Variáveis do estudo	32
	Desfechos	33
	Coleta dos dados	33
	Tamanho amostral	35
	Análise estatística	35
	Considerações Éticas	35
7.	Resultados.....	37
8.	Considerações finais	37
	Referências	38
	Apêndices	44
	Artigo Original	44
	Aprovação do SIPESQ	47
	Aprovação do CEP	48

1. Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, de herança autossômica recessiva, mais comum na população caucasiana(1). Caracteriza-se por elevada secreção de muco espesso, repetidas infecções e insuficiência progressiva da maioria dos sistemas e órgãos(2). Apesar da doença requerer um regime de tratamento bastante complexo, a expectativa de vida das pessoas com FC vem aumentando ao longo dos anos. A mediana da idade de sobrevivência prevista para os nascidos em 2016, nos Estados Unidos, foi de 47,7 anos em comparação com 41,2 anos, em 2015 (3).

À medida que a população envelhece surgem novas complicações, como o aumento das doenças ósseas, resultante, especialmente, de um desequilíbrio na remodelação óssea durante as exacerbações infecciosas(3,4). A densidade mineral óssea (DMO) é usualmente normal em crianças com bom estado nutricional e função pulmonar preservadas, e comumente reduzida em adolescentes e adultos(4). No entanto, vários estudos têm documentado a prevalência de baixa DMO em crianças(5–8), sendo encontrada a presença de osteopenia entre 28% e 47% e de osteoporose entre 20% e 34% das crianças com FC (5). Além disso, Stahl et al.(9), observaram que aproximadamente 42% dos pacientes com FC apresentam algum tipo de fratura óssea até os 25 anos de idade.

A detecção precoce da alteração da DMO é de extrema importância para monitorar e avaliar o estado de saúde óssea. O padrão ouro atual para o rastreamento da DMO é a absorciometria radiológica de dupla energia (DXA). Para indivíduos com FC, a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo(1) recomenda rastreamento a partir de oito anos, e a Fundação Americana de FC(3), a partir de 18 anos de idade.

Outros métodos diagnósticos que podem dar informações sobre a medida da DMO incluem a tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada quantitativa central (QCT) e periférica (pQCT), tomografia periférica de alta resolução (HR-pQCT), radiogrametria automatizada, ultrassom ósseo quantitativo (QUS) e ressonância magnética (RM). Dentre esses métodos, destaca-se a medida de densidade óssea em Unidades Hounsfield (UH), um coeficiente de atenuação padronizado da TC, que pode fornecer informações necessárias para o diagnóstico da redução da DMO, sem custos adicionais, sem submeter o paciente a um novo procedimento e sem exposição extra à radiação. Assim, face à maior sobrevivência dos pacientes com FC, o desenvolvimento de novas estratégias a fim de diagnosticar precocemente a doença óssea e monitorar sua evolução poderá ter impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes.

2. Referencial Teórico

Conceito

A FC é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção do gene codificador de uma proteína responsável pela regulação de condutância transmembrana de cloro, a *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)(10). Mutações nessa proteína desencadeiam alterações dos canais de cloro, resultando em desidratação das secreções em especial das vias aéreas. Clinicamente, caracteriza-se por ser um distúrbio pulmonar obstrutivo crônico, acompanhado de infecções respiratórias recorrentes e insuficiência pancreática, resultando em um conjunto de manifestações e complicações clínicas(11).

O diagnóstico da doença pode ser realizado pela identificação de duas mutações genéticas relacionadas à FC e/ou teste de cloreto no suor positivo. Atualmente, já são mais de 2000 mutações estudadas, sendo a mutação mais prevalente a F508del, descoberta em 1989(11).

A implementação do programa de triagem neonatal para FC tem sido associada com o aumento no número de novos casos, porém não confirma o diagnóstico(10,12). Esse teste é realizado em até 30 dias de vida, com a mensuração dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens. No entanto, para fins de confirmação ou exclusão da FC é recomendado o teste de cloreto no suor. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor maior ou igual a 60mmol/L, em duas amostras, confirma o diagnóstico(10). Esse teste também tem se tornado um indicador dos efeitos fisiológicos dos moduladores da CFTR(12).

Epidemiologia

A prevalência e a incidência de pacientes com FC varia de acordo com o país de origem, com incidência de 1:2000 a 1:100000 nascidos vivos, sendo mais comum entre os países com maior população caucasiana(13).

No Brasil, entretanto, estima-se incidência média de FC de 1:10000 nascidos vivos, embora também haja variação em diferentes regiões geográficas(14). Na região Sul, por exemplo, a incidência é similar àquela reportada para a população caucasiana da Europa central de 1:2000 a 1:5000 nascidos vivos. De acordo com o Registro Brasileiro de FC(15), são cerca de 4654 pacientes registrados, com maior prevalência em São Paulo (25,5%), Minas Gerais (11,3%) e Rio Grande do Sul (9,9%).

Densidade Mineral Óssea

A osteoporose é um problema clínico mundial bem estabelecido para adultos. Por outro lado, a osteoporose em crianças e adolescentes é uma situação nova e cada vez mais reconhecida, cursando com desafios diagnósticos e clínicos únicos. Alguns estudos sugerem que a osteoporose observada na fase adulta pode ter origem ainda na infância e adolescência(16–18).

A osteoporose é definida por ser um distúrbio sistêmico caracterizado por diminuição da força óssea que predispõe os indivíduos a fraturas por fragilidade. A força óssea reflete a integração de duas características principais: densidade e qualidade óssea(19,20). Em crianças, existe uma definição um pouco diferente, envolvendo tanto uma história de fraturas, quanto a baixa DMO(21). Esses critérios são contemplados pelo diagnóstico de uma única fratura significativa em osso longo da extremidade inferior, duas fraturas em osso longo da extremidade superior, ou ainda de uma fratura por compressão vertebral (22).

Durante a infância e adolescência, o crescimento linear e o acúmulo mineral ósseo ocorrem de diferentes formas e velocidades em vários sítios esqueléticos. Em particular, o crescimento do esqueleto apendicular é prevalente antes da puberdade, enquanto que o da coluna ocorre mais tarde. Durante a peripuberdade, o conteúdo mineral do osso e a DMO na coluna lombar e no fêmur proximal aumentam de quatro a seis vezes, enquanto que nas diáfises aumentam apenas duas vezes(23,24).

Densidade Mineral Óssea na FC

A doença óssea relacionada à FC inclui todas as manifestações clínicas e radiológicas relacionadas ao déficit mineral ósseo. A avaliação e o diagnóstico da baixa DMO, em pediatria e adultos, é realizada através da utilização do escore-Z e escore-T, respectivamente. Esse indicador se refere ao número de desvios-padrão resultante da comparação entre o valor da DMO de um indivíduo avaliado e o valor médio da DMO de uma população padrão, com mesmo sexo e idade(11).

O diagnóstico de osteoporose, em pediatria, pode ser considerado quando o DMO for menor que escore-Z -2 associado à história de fratura significativa (fratura por traumatismo do osso longo do membro inferior, fratura por compressão vertebral ou duas ou mais fraturas do

membro superior do osso longo). Já, em adultos, a osteoporose é definida quando a DMO for menor que escore-T $-2,5$ e um histórico significativo de fratura(25).

O diagnóstico de DMO para crianças com FC é normal quando escore-Z for maior que -1 , moderadamente reduzida quando o escore Z estiver entre -1 e -2 e severamente reduzida quando escore-Z for menor que -2 . Já em adultos, é considerada normal quando escore-T for maior que -1 , com osteopenia quando o escore-T estiver entre -1 e $-2,5$ e com osteoporose quando o escore T for menor que $-2,5$. Além disso, em pacientes adultos com FC, o termo osteoporose também pode ser aplicado aos que sofreram uma fratura de baixo trauma, indicando aumento da fragilidade óssea(4,6,26,27).

De acordo com o *Guideline* Australiano(26), recomenda-se que a DMO seja avaliada e monitorada a partir dos oito anos de idade. A frequência de avaliação é dependente dos resultados de avaliações prévias de DMO, do tipo de tratamento iniciado e dos fatores de risco aos quais o paciente está exposto. Para pacientes clinicamente estáveis, recomenda-se o seguimento baseado nos seguintes escores:

- DMO normal: a cada três a cinco anos.
- DMO moderadamente reduzida: a cada dois anos.
- DMO severamente reduzida: anualmente.

Recomenda-se avaliação com maior frequência para aqueles pacientes que são expostos a fatores de risco para baixa DMO, como exposição prolongada à corticoterapia, reduzida função pulmonar e déficit do estado nutricional. Já para crianças menores de oito anos, considera-se desnecessário realizar a triagem devido à baixa prevalência de doença óssea relacionada à FC nessa idade e à falta de dados normativos significativos.

As decisões de monitoramento geralmente são baseadas no local com menor DMO. Em adultos, sugere-se realizar medidas da coluna lombar e do colo femoral com ou sem o antebraço. Já nas crianças, os locais de medição habituais são a coluna lombar e o corpo todo. Pode ser apropriado usar uma densidade ajustada ao peso ao invés de uma idade ajustada, particularmente onde o atraso puberal está presente.

O *Guideline* Americano(27) de saúde óssea na FC atualmente recomenda que todos os indivíduos com FC passem por avaliação de DMO, através do exame DXA, a partir dos 18 anos. A frequência de avaliação recomendada é a seguinte:

- DMO normal: a cada cinco anos.
- DMO moderadamente reduzida: a cada 2 - 4 anos.
- DMO severamente reduzida: anualmente.

As recomendações europeias para avaliação da DMO, em pacientes com FC, são as seguintes(4,6):

Em crianças, os exames de rotina de DMO devem ser realizados pela primeira vez por volta da idade de oito a dez anos de idade. Após, em crianças e adultos com <50 anos de idade, de acordo com os seguintes critérios:

- DMO normal: a cada cinco anos
- DMO moderadamente reduzida: a cada dois anos
- DMO severamente reduzida ou criança que tenha sofrido fraturas por trauma de baixo grau: anualmente.

Em adultos após os 50 anos de idade, os escaneamentos de DMO são recomendados de acordo com os seguintes critérios:

- DMO normal: repetido a cada cinco anos.
- Osteopenia: repetido a cada dois anos.
- Osteoporose: anualmente.

Fatores associados à Baixa Densidade Mineral Óssea

A patogênese da baixa DMO ainda não é totalmente compreendida. Sabe-se que o desenvolvimento da doença óssea na FC é complexo e multifatorial(28,29). As principais causas que parecem influenciar na prevenção da doença óssea e fraturas dos pacientes com FC parecem estar relacionadas a fatores de risco modificáveis, dentro dos quais se destacam a desnutrição, a deficiência de micronutrientes (vitamina D e K e cálcio), a função pulmonar, as infecção e inflamação, o desenvolvimento de diabetes melito específico da FC, o uso prolongado de glicocorticoides e os fatores genéticos e hormonais(4,5,29). Smith et al.(8), em estudo com população australiana, identificaram a função pulmonar e o estado nutricional (determinado pelo índice de massa corporal e percentual de gordura corporal) como os principais fatores de risco clínico relacionados com à baixa DMO.

Abaixo, seguem detalhados os principais fatores de risco para baixa DMO nos pacientes com FC.

Função pulmonar, infecção e inflamação

Vários estudos transversais têm destacado a relação da DMO com a função pulmonar

dos pacientes com FC(4,30–33). Em estudo de caso-controle, Hardin et al.(34) demonstraram que os pacientes com pior estado clínico apresentavam maior risco de desenvolver osteoporose. Estudo longitudinal, realizado por Bianchi et al.(35), também constatou que a função pulmonar teve maior influência na densidade óssea, sendo 45% da variabilidade da DMO atribuída ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Estudo retrospectivo, com 202 crianças com FC, encontrou uma correlação positiva entre a mudança na função pulmonar e a DMO, indicando que pacientes com função pulmonar em declínio tendem a ter menor massa óssea(8).

Outro fator importante é a infecção pulmonar, a qual afeta negativamente a saúde óssea desses pacientes. O número de ciclos de antibióticos, níveis séricos de proteína C reativa e interleucina sérica 6 apresentam uma relação inversa com a DMO nos pacientes com FC(4). Estudos observaram um aumento na produção de potenciais precursores de osteoclastos e da atividade de reabsorção durante a infecção e as exacerbações, que subsequentemente diminuíram com antibióticos intravenosos. Também foi encontrada uma correlação positiva entre o número de osteoclastos e a concentração de fator de necrose tumoral alfa, e uma correlação negativa com osteoprotegerina. Esses dados sugerem, portanto, que a infecção pulmonar e a inflamação sistêmica estimulam a reabsorção óssea na FC(36).

Estado Nutricional

A desnutrição crônica é bastante preocupante nos pacientes com FC e apresenta relação direta com a DMO(4,37,38). Sheikh et al(37). Identificaram o baixo peso, reduzidos valores de VEF_1 , sexo masculino e baixa quantidade de vitamina D como preditores independentes da baixa DMO. Estudo com pacientes em estágio final de doença pulmonar também demonstrou que a média de IMC dos pacientes com osteoporose foi significativamente menor (17,4 kg/m²) quando comparado aos pacientes com DMO normal (18,1kg/m², p=0,007).

Os problemas nutricionais na FC são complexos e multifatoriais, e podem ser atribuídos principalmente ao desequilíbrio energético decorrente da doença respiratória crônica e da má absorção de nutrientes causada pela insuficiência pancreática(39,40). A deficiência crônica de energia, assim como o inadequado estado nutricional, tem um impacto negativo direto na função pulmonar, resultando, conseqüentemente, em piora da saúde óssea(30,33). Estudos prévios têm demonstrado que o ganho de peso leva a uma melhora da função pulmonar, enquanto, a perda de peso acelera o seu declínio(41,42).

A função exócrina do pâncreas fica prejudicada com redução da secreção das enzimas pancreáticas e do bicarbonato de sódio resultando em má absorção e má digestão de nutrientes, em 85 a 90% dos pacientes com FC(3). Essa má absorção crônica implica na deficiência de vitaminas lipossolúveis e de ácidos graxos essenciais, que também podem comprometer a saúde óssea desses indivíduos.

Vitamina D

A vitamina D tem um papel essencial na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo. A deficiência e insuficiência de vitamina D podem resultar em diminuição da mineralização óssea e aumento da perda óssea(4,43).

Os níveis de vitamina D são frequentemente sub-ótimos em pessoas com FC, principalmente devido à má absorção de vitaminas lipossolúveis. A atual orientação europeia sugere a manutenção de um nível mínimo de 20 ng / ml e as diretrizes americanas sugerem manter um nível mínimo de 30ng / ml, observando que este é o nível em que a secreção de paratormônio é suprimida. Apesar dos dados conflitantes a respeito do ponto de corte para vitamina D, estudos encontraram prevalência de 48 a 95% dos pacientes com baixos níveis de vitamina D. Esses resultados possivelmente são decorrentes da gravidade da doença e do grau de insuficiência pancreática dos pacientes(44).

Em pacientes insuficientes pancreáticos, de acordo com as orientações europeias para FC, recomenda-se uma dose inicial de 1000-2000 UI / dia de vitamina D2 ou D3 em lactentes, e uma dose inicial de 1000 a 5000 UI / dia de vitamina D2 ou D3 em crianças acima de um ano de idade e em adultos. A dose deve então ser ajustada visando manter a concentração de 25-hidroxivitamina D acima da deficiência limiar de 20 ng / ml (50 nmol / l)(43,45).

O mecanismo pelo qual ocorre essa associação provavelmente se deve à deficiência de vitamina D que leva à redução da absorção intestinal de cálcio e secundariamente ao hiperparatireoidismo, aumentando a reabsorção e a fragilidade óssea.

Haworth et al.(46) avaliaram os parâmetros histomorfométricos da biópsia vertebral de indivíduos com FC, observando osteopenia grave, sem mudanças consistentes com osteomalácia dependente de vitamina D, e diminuição dos osteoblastos com aumento da atividade dos osteoclastos.

Cálcio

Alguns estudos sugerem que pessoas com FC estão em risco aumentado de balanço de cálcio negativo, o que pode afetar negativamente a saúde óssea(4).

Ambas as deficiências de cálcio e de vitamina D, conseqüentemente, aumentam a renovação óssea através da estimulação de produção de paratormônio. Níveis aumentados desse hormônio foram relatados como resposta à redução do cálcio corporal total(6,47,48), indicando maior osteoclastogênese e subsequente reabsorção óssea, para restaurar a concentração normal de cálcio circulante (6).

Absorção de cálcio parece ser normal na FC. No entanto, a perda fecal pode estar aumentada, parte por causa da insuficiência pancreática, mas também devido à elevada permeabilidade intestinal. Além disso, níveis elevados de cálcio na urina são vistos de forma irregular, mais frequentemente relacionados à alta natriurese, conseqüente da dieta rica em sódio, indicada para esses pacientes (6).

Vitamina K

A deficiência de vitamina K pode contribuir para uma alteração do equilíbrio normal entre a formação e a reabsorção óssea. No entanto, não há evidências de uma associação direta entre os níveis de vitamina K e a DMO(4).

A vitamina K é um cofator essencial na γ -carboxilação da osteocalcina, que é a principal proteína não colágena no osso e vital para a formação óssea. Em um estudo investigando a prevalência de deficiência de vitamina K, em crianças com FC, ao longo da idade de 5 anos, 70% mostraram deficiência de vitamina K(17,49).

Problemas endócrinos e uso de glicocorticoides

A puberdade é um momento fundamental para o desenvolvimento ósseo. A velocidade máxima de crescimento está associada ao alto acúmulo de massa óssea. O atraso puberal é comum em crianças com FC e pode resultar em aquisição óssea sub-ótima(4).

A terapia com glicocorticoides sistêmicos contínuos é um fator de risco significativo para perda óssea e fratura, como ocorre na população em geral. O efeito aumenta com dose diária e cumulativa(4).

Fatores genéticos

Alguns estudos sugerem que a disfunção da CFTR também afeta o metabolismo ósseo dos pacientes com FC(6,30). Legroux-Gérot et al.(50), em estudo com 26,9% dos pacientes homozigotos para a mutação F508del e 48,1% dos heterozigotos, não demonstraram associação significativa com a baixa DMO. Por outro lado, Bianchi et al.(35), encontraram níveis reduzidos de DMO nos pacientes homozigotos para a mutação F508del, enquanto os pacientes heterozigotos não mostraram anormalidades ósseas significativas.

A mutação F508del pertence à classe II da disfunção da CFTR, e é considerada a mutação de maior prevalência mundial. Essa mutação está fortemente relacionada com decréscimo da função pulmonar e estado nutricional, levando ao pior prognóstico clínico desses pacientes. Atualmente, tem-se conhecimento de mais de 2000 diferentes mutações que causam a FC. Essas mutações são distribuídas em seis classes, as quais descrevem os mecanismos que determinam o desenvolvimento da doença(51):

Classe I: causa uma desordem na produção do RNA na CFTR e um defeito da transcrição da proteína.

Classe II: a proteína é sintetizada, mas as modificações pós-tradução não ocorrem corretamente e não há glicosilação da proteína, que fica retida no retículo endoplasmático e é degradada antes de chegar à membrana plasmática.

Classe III: está associada com um defeito na regulação da CFTR, a qual não responde ao estímulo do agonista AMPc no domínio R, visto ser essencial para abrir o canal de cloro.

Classe IV: envolve a redução na condutância de cloro, pela qual esses íons não conseguem atravessar efetivamente o canal, principal defeito de condutância.

Classe V: resulta de um *splicing* (processo que remove os íntrons – partes do RNAm que não são traduzidos- e junta os éxons – partes do RNAm que são traduzidos- durante a transcrição do RNA) anormal na CFTR, com uma parcial redução no número de canais de cloro funcionante e reduzida quantidade de CFTR funcional.

Classe VI: resulta de alterações na estabilidade da CFTR na superfície celular.

As mutações que ocorrem nas classes I, II e III mostram associação com as formas clínicas mais severas, resultando na completa perda da função do canal de cloro. Já, por outro lado, as mutações que ocorrem nas classes IV e V estão associadas com a condutância alterada

ou redução na síntese de CFTR normal.

O primeiro estudo a demonstrar a associação da deficiência da CFTR foi em camundongos e avaliaram uma redução de 50% na largura do osso cortical e osteopenia grave, avaliada por DXA(52,53). Estudos realizados com animais são apoiados por estudo em pacientes com FC que identificaram que as mutações na CFTR afetaram a biologia da célula óssea(54).

Métodos diagnósticos de avaliação óssea em FC

Os métodos que podem ser utilizados para avaliação óssea em crianças incluem radiografia convencional, QCT, pQCT, HR-pQCT, QUS, DXA e RM(56). Esses exames podem avaliar diferentes características das estruturas ósseas como a quantidade de mineral ósseo (hidroxiapatita de cálcio) por unidade de área tecido ósseo e o conteúdo mineral ósseo total, destacando-se para esse fim o DXA, exame mais frequente e amplamente utilizado por possuir medidas bem padronizadas de avaliação de DMO e conteúdo mineral ósseo(59,60).

Novas técnicas utilizando TC, QUS, RM, espectroscopia por RM e HR-pQCT vêm sendo desenvolvidas e implementadas para estudar a qualidade óssea, demonstrando a arquitetura, metabolismo e função óssea, com a finalidade de avaliar a força óssea e monitorar com maior sensibilidade intervenções terapêuticas. No entanto, a maior parte dessas técnicas não apresenta grande aplicabilidade clínica na atualidade, sendo limitadas a pesquisas(59,60).

Dados de referência insuficientes para a população pediátrica são uma limitação comum a todos os métodos, incluindo o DXA(58). O diagnóstico de osteoporose nessa faixa etária deve ser feito apenas se houver evidência clínica de fragilidade óssea(4,49).

Absorciometria de raios X de energia dupla (DXA)

A avaliação da densidade óssea por um exame de DXA é considerado o padrão ouro em todas as faixas etárias, incluindo a infância, sendo recomendada a todos indivíduos com FC com a idade a partir de 8 anos (44). A massa óssea pode ser avaliada em termos de conteúdo mineral ósseo e DMO expressa em gramas e em g/cm^2 , respectivamente. O tamanho da estrutura óssea tem potencial de influenciar o resultado dessas medidas, devido à característica bidimensional da avaliação, que não corrige a espessura óssea, superestimando a massa óssea em ossos grandes e subestimando em ossos pequenos(59).

Os aparelhos de DXA são amplamente disponíveis e possuem boa precisão; entretanto, apresentam limitações de uso em crianças e adolescentes, devido à falta de valores de referência, especialmente em crianças mais jovens. A falta de resultados clínicos significativos relacionado às medidas densitométrica em pediatria, assim como a menor precisão devido à presença de artefatos de movimento, às mudanças no tamanho e à composição corporal nessa faixa etária são outros limitantes para sua aplicabilidade(60). Além disso, é um método que, embora em dose baixas, utiliza radiação ionizante e exige que os indivíduos permaneçam imóveis durante a aquisição das imagens, limitando o uso, em especial, para crianças menores de quatro ou cinco anos, sem o uso de sedativos(60).

O DXA pode fornecer a densidade mineral óssea por área (aDMO), uma medida bidimensional, em g/cm^2 , mas não a densidade volumétrica verdadeira, devido à terceira dimensão (profundidade) estar na mesma direção que o feixe de raios X, não sendo possível sua mensuração (22). Os ossos da criança crescem de maneira não uniforme nas três dimensões, apresentando um aumento muito maior no volume quando comparado à área óssea (23). Em vista disso, as crianças mais jovens têm uma área proporcionalmente maior em relação ao volume ósseo em comparação com as crianças mais velhas (24). Dessa forma, a aDMO subestima a DMO em crianças menores e superestima em outras maiores (25, 26), devendo ser levado em consideração para evitar erros de interpretação de seus resultados. Esse quadro pode ser evidenciado pelo fato de a DMO aumentar com a idade durante toda a infância, enquanto a densidade mineral óssea medida pela TC permanece relativamente constante até a puberdade(58, 63).

Por esses motivos, a DMO medida pelo DXA é difícil de ser comparada em crianças em que há uma grande variação de altura e tamanho ósseo. Wren et al. (29), ao comparar a densidade óssea por DXA e TC, observaram que, em média, três vezes mais crianças foram identificadas com baixa DMO por DXA do que por TC. A maioria das crianças identificadas apenas pelo DXA apresentava uma doença crônica e baixa estatura, indicando que o método subestima a DMO nesses indivíduos.

Pacientes com DMO inicial normal devem ser submetido a testes de DXA repetidos a cada 5 anos. Se o escore-Z do DXA for menor que -1 mas superior a -2, o exame deve ser repetido a cada 2-4 anos e se o escore-Z for menor que ou igual a -2, o tratamento deve ser considerado e a avaliação DXA repetida anualmente. Anteriormente, o consenso sobre saúde óssea na FC recomendava triagem através do DXA em maiores de 18 anos com fatores de risco significativos para doença óssea. No entanto, estudos recentes com alvo em estratégias para melhorar a triagem, custos e exposição à radiação, recomendam avaliação da DMO a partir de

oito anos, tendo potencial de modificar as recomendações a aprimorar o manejo da doença óssea na FC (3,6).

Os exames de DXA podem ser usados no acompanhamento da DMO e são capazes de detectar pequenas mudanças na massa óssea comparando a densidade óssea do paciente com indivíduos da mesma idade (escore-Z) e possuem sensibilidade para demonstrar mudanças na densidade óssea apenas 6 a 12 meses após a obtenção de uma medida anterior (61).

Apesar de os escores-Z serem utilizados em pediatria, o diagnóstico de osteoporose não deve ser feito com base apenas em critérios densitométricos. A terminologia "baixa densidade óssea para a idade cronológica" deve ser usada se o escore-Z for abaixo de -2,0 (62).

A Organização Mundial da Saúde desenvolveu uma ferramenta de avaliação do risco de fratura (*Fracture Risk Assessment Tool*), um algoritmo que utiliza dados do DXA e fatores de risco, em adultos, com o objetivo de calcular a probabilidade de ocorrer, no período de 10 anos, uma fratura de quadril ou outra fratura osteoporótica relevante (fratura clínica de vértebra, antebraço ou úmero)(63). Em pacientes pediátricos não foi possível comprovar a correlação de qualquer medida óssea com o risco de fratura futura, sendo que o diagnóstico de osteoporose nessa faixa etária é feito apenas se houver evidência clínica de fragilidade óssea(58).

Tomografia computadorizada

Os equipamentos de TC estão amplamente disponíveis na maioria dos departamentos de diagnóstico por imagem, com ampla aplicação em diferentes cenários clínicos, não havendo necessidade do uso de um scanner dedicado à avaliação óssea. Esses aparelhos têm capacidade de realizar exames em poucos segundos e avaliar com satisfatória resolução espacial qualquer parte do corpo. A TC se tornou o método de imagem mais importante para análise das estruturas torácicas e com incorporação de novas tecnologias ganhou a capacidade de realizar exames com radiação similar à da radiografia convencional, observando, conseqüentemente, um importante aumento no número desse exame nas últimas décadas(64) Em pacientes com FC o uso da TC de tórax tornou-se parte da rotina de avaliação, com capacidade de fornecer informações fundamentais sobre o parênquima pulmonar e impactar em seu manejo clínico (65–67). Além dos dados fornecidos e amplamente utilizados sobre as estruturas pulmonares, a aquisição da TC também proporciona dados sobre a estrutura óssea, com possibilidades da manipulação desses elementos para a avaliação tridimensional da morfologia óssea, detecção de lesões, fraturas vertebrais e ainda informações sobre a densidade óssea(68–70).

A medida da atenuação pela escala de Hounsfield pode fornecer as informações necessárias para o diagnóstico da redução da DMO, sem custos adicionais e sem exposição extra à radiação (71). Schreiber et al.(72) em um estudo transversal, com pacientes adultos, encontraram uma correlação significativa entre unidades Hounsfield e DMO ($r = 0,44$; $p < 0,0001$).

Uma unidade Hounsfield representa um índice normalizado de atenuação de raios X baseado em uma escala de -1000 , definida para ar, e 0 , para água, em pressão e temperatura padrões. Para exames de TC clínica, o coeficiente de absorção de raios X linear total (μ) é calibrado para a atenuação de raios X da água (w), gerando um valor em unidades Hounsfield padronizado baseado na fórmula: unidades Hounsfield = $([\mu - \mu_w] / \mu_w) \times 1000$, com μ definido como o coeficiente de atenuação linear de raio X do voxel selecionado e μ_w definido como o coeficiente de atenuação da água destilada à temperatura e pressão ambiente. O valor de unidades Hounsfield para o osso varia tipicamente de 300 a 3000 . A maioria dos estudos avaliando a TC e QCT para determinar a DMO foi realizada antes do advento do controle de exposição automática, que ajusta a corrente do tubo com base na quantidade de atenuação detectada, levando em conta a composição corporal do paciente. O scanner de TC utiliza dados da visão do observador, bem como feedback em tempo real dos detectores para determinar o tempo necessário de exposição. Os tempos de exposição diminuem para regiões menos densas do corpo, enquanto aumentam para porções mais densas do corpo. O controle automático de exposição tem o objetivo de reduzir o tempo de exposição aos raios X para o paciente. A aplicação dessa tecnologia resulta em um espectro de energia mais homogêneo do feixe de raios X encontrado pela coluna, fazendo com que o valor em unidades Hounsfield dependa principalmente da composição do tecido alvo. Como o IMC de um paciente é responsável por uma grande parte das diferenças de atenuação, o uso do controle de exposição automática teoricamente pode prescindir a necessidade do uso de calibradores na determinação da DMO. A varredura com cortes finos também minimiza os efeitos de volume parcial, o que poderia afetar os coeficientes de atenuação e impactar na mensuração em unidades Hounsfield (68,72–75).

A técnica de medida de unidades Hounsfield por TC pode ser limitada a regiões específicas de interesse, como as trabéculas do corpo vertebral, eliminando fatores que interferem a adequada avaliação óssea pelo DXA que devido a sua técnica bidimensional incluir os elementos posteriores da coluna, o que ocasiona imprecisão em diferentes cenários, como degeneração espinhal grave, escoliose ou após cirurgia lombar(68).

A medida de unidades Hounsfield pode ser feita através de diferentes softwares de

visualização de imagem usando uma ferramenta de seleção de região de interesse (RDI) em imagens axiais ou sagitais contemplando o osso esponjoso dos corpos vertebrais, evitando as corticais, lesões ósseas e canais vasculares(75,76).

Em estudo recente, Jang et al.(69) propuseram faixas normativas de referência para a avaliação de DMO medida pela atenuação trabecular de L1 em adultos, obtidos em exames de tórax e abdome. Dessa forma, tornando-se uma ferramenta útil para a triagem de osteoporose de maneira oportunista em exames realizados com outras finalidades, identificando adultos com risco de osteoporose e que poderiam se beneficiar de mais avaliações e intervenções.

Além da avaliação quantitativa da DMO, as TCs de uso clínico podem ser consideradas na avaliação da qualidade morfológica. Devido à espessura mínima do corte tomográfico ser em geral de 0,6 mm, com tamanho mínimo de pixel de 0,25 a 0,3 mm², a resolução espacial, não é adequada para demonstração das trabéculas individuais, que medem cerca 0,05 a 0,2 mm de diâmetro, o que pode ocasionar efeitos de volume parcial. As imagens obtidas da arquitetura óssea com TC revelam a textura do osso trabecular mas não permitem a verdadeira visualização da estrutura trabecular individual. Entretanto, os parâmetros ósseos trabeculares obtidos com essa técnica se relacionam com aqueles determinados por radiografias de cortes ósseos histológicos e micro-TC(77,78). O grande diferencial da TC de uso geral em relação à pQCT por scanners dedicados é a avaliação das regiões ósseas centrais, como a coluna e o fêmur proximal, sítios mais frequentes de fratura e mais relevantes para o monitoramento da terapia. No entanto, para obter resolução e qualidade de imagem necessários para adequada avaliação qualitativa, a exposição à radiação é substancial quando comparada com o DXA, o que limita a aplicabilidade da técnica na rotina clínica para o uso específico em triagem de saúde óssea (68,77,79).

Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT)

A HR-pQCT necessita de um scanner dedicado para a geração de imagens de extremidade com alta resolução em escala trabecular e é disponibilizado apenas por um fabricante (XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland), apresentando distribuição geográfica restrita e poucos aparelhos instalados em comparação às TCs de uso clínico geral. Os sítios mais estudados por esse método são a tíbia e o rádio, em que as doses de radiação efetivas são baixas < 0.03 mSv. Esse método apresenta uma limitação importante, como o tempo de aquisição relativamente longo (3 min), devendo o paciente manter o membro fixo e imóvel para minimizar artefatos, limitando, assim, o uso em pediatria. O

desenvolvimento da HR-pQCT permitiu a convergência da TC in vivo com as características da microtomografia computadorizada (μ CT) usada amplamente para pesquisa básica em espécimes e modelos animais de desordens ósseas(77,80,81).

O equipamento de HR-pQCT tem a vantagem de uma relação sinal ruído (SNR) e resolução espacial significativamente maior do que a TC e RM, permitindo avaliar a forma, o número, o volume, a densidade, a conectividade e a separação das trabéculas, e ainda proporcionar a construção digital da microarquitetura óssea. Aos dados obtidos, aplicam-se cálculos matemáticos, utilizando o método denominado elemento finito (FE), que permite a estimativa das propriedades físicas do tecido e simula cargas suportadas de forma não invasiva, estimando de maneira mais aproximada a força óssea, sendo um importante diferencial em relação a outros métodos como o DXA(77,78).

O método ainda apresenta limitações de padronização e valores de referência. Foram descritos vieses de medida relacionado à variabilidade no comprimento ósseo que podem confundir comparações transversais de populações com diferentes alturas, gênero e raça. A HR-pQCT é uma técnica ainda em evolução, mas com grande potencial de maior aplicabilidade clínica(82).

Ressonância magnética (RM)

A RM tem a capacidade de avaliar a medula óssea, que é encontrada nas cavidades centrais dos ossos axiais e longos e pode representar até 5% do peso corporal total, sendo composta por uma mistura de ilhas de tecidos hematopoiéticos e adipócitos, circundadas por seios vasculares intercaladas dentro da rede de matriz óssea trabecular(77,83). É o principal órgão hematopoiético e um tecido linfóide primário, com características dinâmicas, apresentando mudanças contínuas relacionadas ao aumento da idade e necessidades hematopoiéticas alteradas, assim como alterações patológicas que comprometem os tecidos circundantes, como a matriz óssea trabecular e cortical(84).

Além disso, a medula óssea apresenta células-tronco mesenquimais pluripotentes que têm o potencial de diferenciar-se em linhagens de células osteoblásticas e adipocíticas. As sequências usadas na rotina clínica T1, T2, STIR e T1 com contraste são usadas para o diagnóstico e monitoramento de pacientes com um amplo espectro de patologias, incluindo malignidades da medula óssea, metástases ósseas e fraturas por compressão (84).

No entanto, o uso para a avaliação da qualidade óssea é limitado devido à variabilidade

do sinal das sequências tradicionais, o que levou à implementação de técnicas avançadas, com capacidade de quantificar a composição, celularidade e perfusão da medula óssea, auxiliando o entendimento da fisiopatologia de doenças sistêmicas como a osteoporose(57).

O uso pediátrico da RM apresenta uma alternativa de avaliação do esqueleto central ou apendicular sem o uso de radiação ionizante e que pode fornecer uma medida volumétrica do osso. Entretanto, durante a realização da RM os pacientes são submetidos a longos períodos de exames, em equipamento fechado, ruidoso, com necessidade de manter a posição por períodos de 30 minutos ou mais, tornando a aplicabilidade na prática clínica limitada. Em adultos, a RM tem sido usada para demonstrar a microestrutura óssea trabecular e cortical no rádio e tíbia distal, calcâneos e fêmur, com resolução espacial na faixa de dimensões trabeculares (resolução no plano, 0,15 a 0,3 mm²; espessura corte, 0,3–1 mm). No entanto, para a aquisição das imagens há necessidade de sequências longas e suscetíveis a artefatos de movimento(77,79).

A composição da medula óssea muda com o aumento da idade e com a presença de osteoporose apresentando maior quantidade relativa de adipócitos nesses cenários, porém até o momento não foram demonstrados resultados significativos correlacionando achados de RM em pacientes pediátricos com baixa DMO. Os principais estudos de análise quantitativa utilizando técnicas avançadas de imagem em pacientes adultos com osteoporose demonstraram aumento na fração de gordura utilizando espectroscopia, redução do coeficiente de difusão aparente em sequências de difusão e redução na impregnação máxima ao contraste e na inclinação da curva de intensidade de sinal por minuto na técnica de perfusão (39,62).

Ultrassonometria Quantificada (QUS)

A QUS é uma alternativa portátil e de baixo custo aos métodos convencionais de medição da saúde óssea, sem utilização de radiação ionizante(79). O princípio da QUS é quantitativo em que a velocidade de transmissão e a amplitude da onda são influenciadas quando é propagada através do osso. Existem diferentes tipos de dispositivos quantitativos, alguns são específicos para o sítio esquelético, como o calcâneo e as falanges. Para a avaliação óssea são colocados um transdutor e receptor de US em posições opostas do osso. Após transmitida, a onda de US passa pela área de interesse e os parâmetros como velocidade do som (propagação da onda US através do osso) e o tempo de transmissão óssea (tempo gasto pela onda ultrassônica para passar pelo osso) são registrados.

A velocidade do som aumenta e o tempo de transmissão óssea diminui com o aumento

da densidade e força óssea. Os parâmetros refletem densidade óssea, arquitetura e elasticidade, incluindo propriedades qualitativas do osso, como mineralização óssea e propriedades quantitativas como espessura, elasticidade e microarquitetura cortical. A QUS também pode ter capacidade de avaliação de múltiplos sítios com equipamento capaz de acessar o rádio e a tíbia, que combina o transmissor e o receptor em uma distância fixa em apenas um *probe* posicionado em apenas um lado do osso, e pode ser usada para medir a velocidade do ultrassom longitudinalmente ao longo do osso cortical (56,61,77,85).

As duas principais variáveis fornecidas pela QUS são a velocidade do som, expressa em m/s, e a atenuação da onda sonora, expressa em dB/MHz. A velocidade do som é calculada como a razão entre a distância percorrida pelo impulso (a distância entre as sondas) e o tempo gasto pelo sinal para percorrer essa distância, sendo a sua acurácia descrita como superior à atenuação da onda sonora (56,85).

A velocidade do som é menos dependente do tamanho corporal do que a DMO em adolescentes e adultos jovens(86). Estudos com QUS, em pacientes com FC, indicam uma prevalência muito abaixo da encontrada em estudos por DXA (até 66%), o que pode ocorrer pela falha de crescimento associada à FC, levando a possível excesso de diagnósticos de baixa DMO, uma vez que não é corrigida para o tamanho do corpo (87).

De acordo com a *The International Society for Clinical Densitometry*(11), o único sítio esquelético válido para o uso de QUS no manejo da osteoporose em adultos é o calcâneo, capaz de estimar o risco de fraturas por fragilidade em mulheres pós-menopausa (quadril, vértebra e risco global de fratura) e homens com idade acima de 65 anos (quadril e fraturas não vertebrais), independentemente da DMO. Os resultados discordantes entre QUS de calcâneo e DXA central são relativamente frequentes e não representam necessariamente um erro metodológico, podendo ser atribuídos a diferenças inerentes aos métodos.

A QUS de calcâneo, em conjunto com fatores de risco, pode ser utilizado para identificar uma população com probabilidade muito baixa de fratura na qual nenhuma avaliação diagnóstica adicional seja necessária, com alto poder preditivo negativo, como demonstrado em estudo com pacientes com FC(56). No entanto, a QUS não é clinicamente útil no monitoramento terapêutico(11).

Radiografia convencional (radiogrametria)

A radiogrametria apresenta ampla disponibilidade e custo relativamente baixo, utilizando para avaliação quantitativa do esqueleto a radiografia convencional da mão não dominante(79). A baixa precisão do uso de ferramentas manuais para fazer as medidas necessárias, como largura, comprimento e espessura cortical dos metacarpos, limitou historicamente seu uso. A introdução da análise auxiliada por computador para automatizar a localização e aferição das regiões de interesse melhorou a precisão(88). A radiogrametria automatizada se mostra promissora como um método capaz de identificar indivíduos que poderiam se beneficiar de uma avaliação óssea completa, mas ainda sem aplicabilidade clínica definida(79,88).

Tratamento

O tratamento da doença óssea na FC pode trazer benefícios substanciais para compensar o catabolismo excessivo e o resultado geral da FC(89). Logo, alguns fatores são fundamentais para o manejo e tratamento da doença óssea nos pacientes com FC, como:

Estado Nutricional e Atividade física

Recomenda-se a manutenção de um adequado estado nutricional(26,90). De acordo com o *Cystic Fibrosis Foundation*, para crianças, percentil de IMC acima de 25, e para adultos, IMC acima de 22kg/m² para mulheres, e acima de 23kg/m² para homens(3). Em relação à atividade física, recomenda-se exercício de força ao ar livre.

Suplementação de vitaminas e minerais

- *vitamina D*: 30-60 ng / ml (75-150 nmol por litro)(90).
- *vitamina K*: 0,3-0,5 mg (1,7-2,9 nmol) por dia(90).
- *cálcio*: 1300-1500 mg (32-37 mmol) por dia(90).

Bifosfonados

A medicação anti-óssea reabsortiva não é rotineiramente recomendada para os pacientes com FC. Algumas evidências mostram um potencial benefício com o uso de alendronato ou a terapia com zoledronato, com melhora significativa da DMO. No entanto, não há escore T de

DMO ou taxa de queda da densidade mineral óssea para indicar quando as terapias com bisfosfonatos devem ser consideradas(90).

Os critérios de prescrição australianos recomendam terapia de zoledronato / alendronato ou residronato quando:

- A prednisona oral ($> 7,5\text{mg}/\text{dia}$) é usada por um período acima de 3 meses associado ao diagnóstico de osteopenia OU
- Existe uma fratura prévia com escore-T menor que -1,5.

Os critérios de recomendação da *Cystic Fibrosis Foundation* para o uso de bifosfonados devem ser considerados quando o escore-Z é menor que -2,0(90):

- **Oral:** alendronato 70mg/semana (ou 10mg/dia), risendronato 35mg/semana (ou 5mg/dia)
- **Intravenoso:** pamidronato 30mg em 500ml de solução salina infundida em três horas a cada três meses, ácido zolendrônico 4-5mg infundidos em 15-20 minutos anualmente, ácido zolendrônico 2mg a cada três meses por dois anos.

3. Justificativa

Apesar de avanços recentes no diagnóstico e tratamento resultarem em aumento na expectativa de vida, a FC continua a ser uma das doenças crônicas de mais difícil manejo. Evidências sugerem que a avaliação da DMO precocemente tem impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Em pacientes com FC, a análise da densidade óssea, através da TC de tórax poderá fornecer informações relevantes a fim de melhor entender o comprometimento ósseo, sem expor os pacientes à radiação adicional. Entretanto, não há estudos disponíveis na literatura que avaliaram a DMO, por TC de tórax, em pacientes com FC.

4. Hipótese

Há concordância entre as medidas de TC de tórax e DXA para a avaliação da baixa DMO dos pacientes pediátricos com FC.

5. Objetivos

Objetivo principal

Avaliar a relação entre a tomografia computadorizada de tórax, de baixa dose, sem contraste e sem anestesia, e a densitometria óssea, para avaliação da densidade mineral óssea em pacientes pediátricos com FC.

Objetivo específico

- Avaliar a prevalência de baixa DMO através do DXA nos pacientes pediátricos com FC.

6. Metodologia

Delineamento

O presente estudo caracteriza-se por ser um estudo transversal retrospectivo.

Participantes

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de FC, com idade entre 8 e 18 anos, em acompanhamento no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de FC estabelecido de acordo com os critérios da Diretriz Brasileira de Fibrose Cística(91);
- Pacientes com exames de TC de tórax, com dose abaixo da preconizada pelo ALARA e com filtro de reconstrução interativa da imagem sem necessidade de anestesia ou sedação;
- Pacientes com exames de DXA.

Critérios de exclusão

- Pacientes com implantes metálicos cirúrgicos.
- Pacientes com intervalo entre o exame de TC de tórax e DXA superior a seis meses.

Variáveis do estudo

Foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo) e clínicos (mutação genética, colonização bacteriana, função pulmonar e estado nutricional) dos prontuários dos pacientes. A DMO foi avaliada por meio de medidas em UH da TC de tórax e dos valores fornecidos pelo exame do DXA. Os dados foram coletados por pesquisadores previamente treinados, com dupla digitação.

Desfechos

Desfecho primário: concordância entre dois métodos de avaliação de DMO.

Desfechos secundários: prevalência de baixa DMO.

Coleta dos dados

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes, mediante termo de consentimento de dados previamente assinado pelos pesquisadores.

Um questionário estruturado foi utilizado para a coleta dos seguintes dados: idade, sexo, mutação genética (F508del/F508del, F508del/outra, e outra/outra), colonização bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*), função pulmonar (VEF₁), estado nutricional (peso, estatura, IMC, escore-Z de IMC), dose de radiação e DMO (TC de tórax e DXA).

A densidade óssea foi medida em UH, obtidos pela média de medidas de região de interesse na porção trabecular central de três corpos vertebrais dorsais inferiores, evitando a cortical óssea, áreas com lesões detectáveis ou com artefatos (Figura 1).

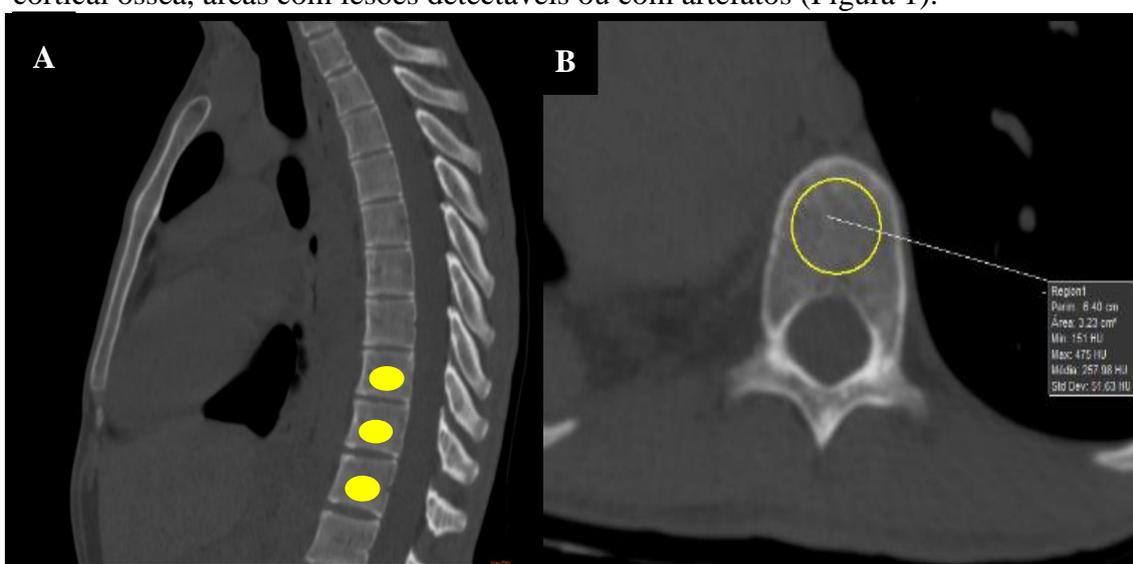


Figura 1. A) Localização das regiões de interesse (RDIs) nas últimas três vértebras dorsais inferiores em reformatação sagital de TC de tórax. B) RDI com demonstração da densidade óssea medida em unidades Hounsfield medida no plano axial.

Os exames de DXA (Figura 2) foram realizados em um densitômetro Hologic Discovery Wi (Hologic Inc., Waltham, MA, EUA). Informações das varreduras DXA (medida em g/cm^2) foram obtidas da primeira à quarta vértebra lombar. A densidade mineral óssea foi classificada pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica(11), considerando o escore-Z menor ou igual a -2 como baixa DMO.

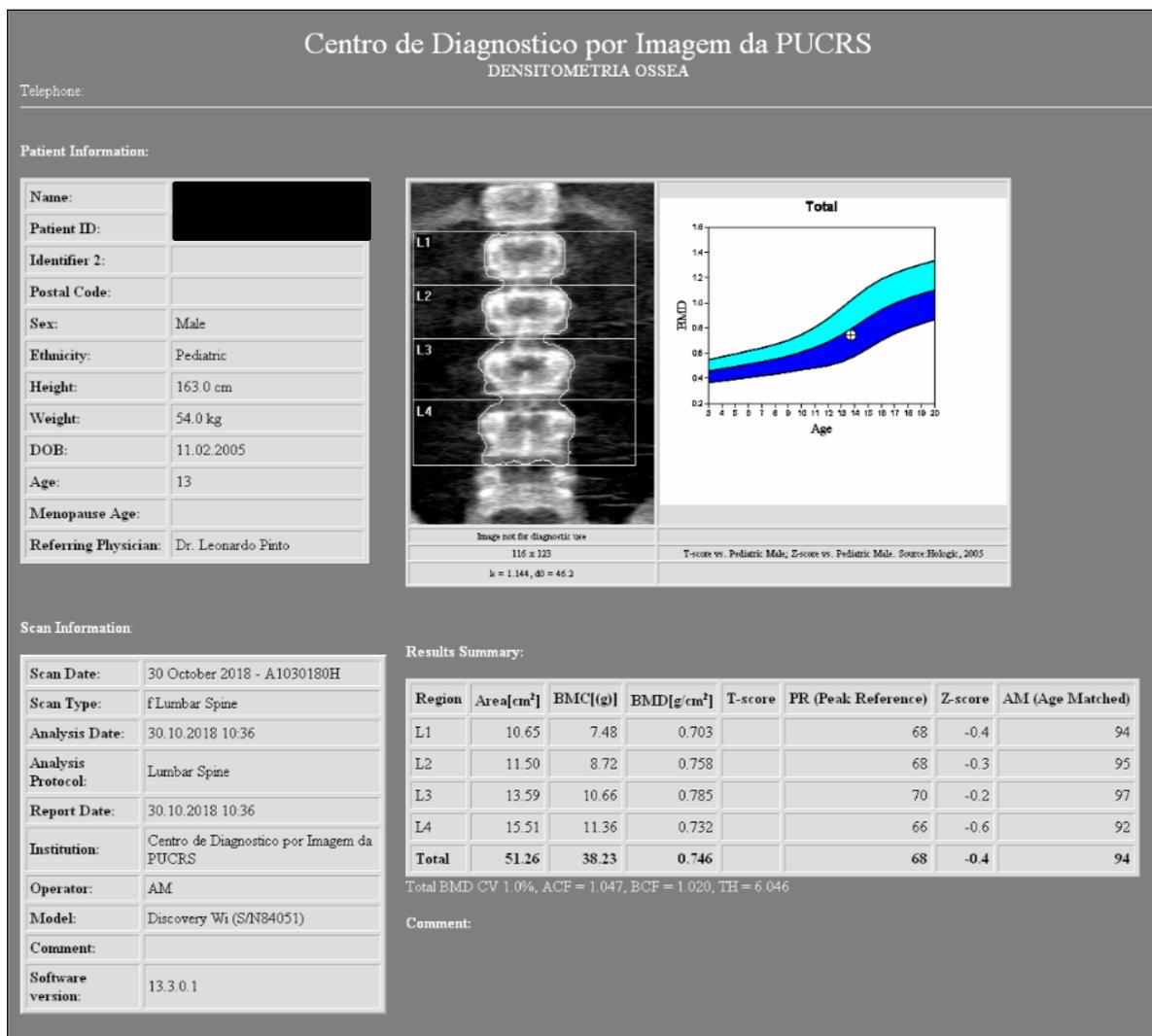


Figura 2: Exemplo de avaliação da densidade mineral óssea através do DXA da coluna lombar.

A DMO, avaliada pelos exames TC de tórax (método quantitativo em Unidades Hounsfield) e DXA da coluna lombar, foi revisada por dois avaliadores independentes, com auxílio do programa *Advantage Workstation* (AW 4.4, Califórnia, USA). Os avaliadores foram cegados para o resultado do DXA.

Esses exames são realizados de rotina (check-up) nos pacientes com FC, com idade entre 8 e 18 anos. Os exames de TC de tórax foram realizados com scanner CT 16 multislice (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), seguindo o protocolo com colimação

de 1,25-mm, 1,375 pitch, Gantry com rotação de 0,5s, 80 kV e 30mAs. Todos os pacientes tiveram conhecimento antes do exame das instruções para manter a respiração normal.

Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o auxílio do programa estatístico MedCalc®, determinado de acordo com o estudo de Mao et al.(92), considerando um poder de 80% e um nível de significância de 0,05, coeficiente de correlação esperada de 0,45, serão necessários 36 pacientes no estudo.

Análise estatística

Os dados foram digitados em uma base de dados no programa Microsoft Excel 2010®, sendo processados e analisados com auxílio do programa estatístico PASW, versão 17.0 para Windows (IBM).

Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou como mediana (intervalo interquartilico – DI) dependendo da distribuição das variáveis. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a distribuição dessas variáveis. Os dados qualitativos foram expressos em frequência absoluta e relativa.

Foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar a correlação entre os dois métodos (TC de tórax e a DXA).

Os testes foram bidirecionais e as diferenças foram consideradas significativas com $p < 0,05$.

Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Sistema de Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (SIPESQ), pela Comissão Científica da Escola de Medicina e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o número CAAE: 49692115.7.0000.5336.

O protocolo definido para aplicação aos pacientes que necessitam realizar Tomografia Computadorizada de tórax aplica menor radiação que a do protocolo ALARA, que está aprovado pela comunidade radiológica mundial. Sendo esses exames realizados como parte da

consulta de rotina, os possíveis desconfortos gerados são decorrentes dos exames previamente realizados. No entanto, a presente pesquisa utilizou apenas dados dos registros dos pacientes, sendo assinado o termo de confidencialidade dos dados por todos os pesquisadores.

As informações obtidas são confidenciais e utilizadas apenas para fins de pesquisa. Todos os pesquisadores envolvidos assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

7. Resultados

Artigo publicado (apêndice 1), como *short communication*, no European Respiratory Journal (fator de impacto = 12,242).

8. Considerações finais

O presente estudo mostrou uma forte correlação positiva entre TC torácica e DXA lombar para avaliar a saúde óssea em crianças e adolescentes com FC, sugerindo a possibilidade de diagnóstico precoce e monitoramento da doença óssea nesses pacientes, assim, permitindo o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e tratamento.

Este é o primeiro estudo a avaliar a correlação entre unidades de Hounsfield e DXA em crianças com FC. A TC torácica oferece muitas vantagens, como a diferenciação do osso cortical e trabecular, avaliação de fraturas e suas complicações. Além disso, é um método simples e amplamente utilizado pelos radiologistas, realizado sem custo adicional e em ambiente clínico.

O estabelecimento de dados normativos seria um passo crítico no desenvolvimento da utilidade da TC do tórax para rastrear a diminuição da densidade óssea em crianças, possibilitando a avaliação pulmonar e óssea em um único exame, evitando exposição extra à radiação, reduzindo custo e otimizando a rotina desses pacientes. A normatização do uso da unidade Hounsfield para o diagnóstico de baixa DMO beneficiaria a população pediátrica com indicação clínica de exames tomográficos.

Referências

1. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;
2. Lobo LJ, Noone PG. Respiratory infections in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014.
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Patient Registry: Annual Data Report 2015. *Cyst Fibros Found Patient Regist*. 2016;
4. 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;
5. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on Cystic Fibrosis-Related Bone Disease: A Special Focus on Children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009.
6. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: Insights into a growing problem. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013.
7. Reix P, Bellon G, Braillon P. Bone mineral and body composition alterations in paediatric cystic fibrosis patients. *Pediatr Radiol*. 2010;
8. Smith N, Lim A, Yap M, King L, James S, Jones A, et al. Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis—A retrospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;
9. Stahl M, Holfelder C, Kneppo C, Kieser M, Kasperk C, Schoenau E, et al. Multiple prevalent fractures in relation to macroscopic bone architecture in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;
10. Abensur Athanazio R, Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho L, Andrade Vergara A, Fernando Ribeiro A, Antônio Riedi C, da Fonseca Andrade Procianoy E, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017;
11. ISCD. 2013 ISCD Combined Official Positions. 2013;
12. Cystic Fibrosis Foundation (CFF). 2017 Patient Registry: Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017.
13. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2016.
14. Pinto IC da S, Silva CP da, Britto MCA de. Nutritional, clinical and socioeconomic profile of patients with cystic fibrosis treated at a referral center in northeastern Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;
15. Filho LVRF da S, Reis FJC, Maróstica PJC, Athanazio RA, Damaceno N, Hira AY, et al. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016. 2018;55. Available from: www.gbefc.org.br
16. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009.
17. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007.
18. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. *J Am Osteopat Assoc*. 2009;

19. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;
20. Friedman AW. Important Determinants of Bone Strength. *JCR J Clin Rheumatol*. 2006;
21. Lewiecki EM1, Gordon CM, Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporosis International*. 2008.
22. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: Pediatric and pediatric rheumatology perspective: A review. *Pediatric Rheumatology*. 2009.
23. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, Martino M De. Bone metabolism in children and adolescents: Main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2013.
24. Estrada A, Ramnitz MS, Gafni RI. Bone densitometry in children and adolescents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014.
25. The International Society for Clinical Densitometry. Posições oficiais ISCD 2013. 2013;
26. N. van der Haak, A. Kench, N. Saxby, C. Painter, T. Crowder, S. King. Nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: Development of evidence based and consensus recommendations. *J Cyst Fibros*. 2017;
27. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005.
28. Bravo M. P, Balboa P, Torrejón C, Bozzo R, Boza ML, Contreras I, et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: A multicenter study. *Nutr Hosp*. 2018;
29. 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;
30. Sands D, Mielus M, Umlawska W, Lipowicz A, Oralewska B, Walkowiak J. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv Med Sci*. 2015;
31. Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Jacquot J, Hubert D. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros*. 2016;
32. Brookes DSK, Briody JN, Munns CF, Davies PSW, Hill RJ. Cystic fibrosis-related bone disease explored using a four step algorithm. *J Cyst Fibros*. 2015;
33. Donadio MVF, 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;
34. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;
35. 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;
36. Velard F, Delion M, Le Henaff C, Guillaume C, Gangloff S, Jacquot J, et al. Cystic

- fibrosis and bone disease: Defective osteoblast maturation with the F508del mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Vol. 189, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014. p. 746–8.
37. Sheikh S, Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. *J Bone Miner Metab.* 2015;
 38. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: A controlled cross sectional study. *Thorax.* 2004;59(2):149–55.
 39. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2010.
 40. Geller DE, Rubin BK. Respiratory Care and Cystic Fibrosis. *Respir Care.* 2010;
 41. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: Analysis of the ECFS patient registry. *European Respiratory Journal.* 2014.
 42. Woestenenk JW, Stellato RK, Terheggen-Lagro SW, Van Der Ent CK, Houwen RHJ. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2014;
 43. Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2016;20:2–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>
 44. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2016.
 45. 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.
 46. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2000;
 47. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int.* 2002;
 48. Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA, Aris R. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int.* 1999;
 49. Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2016.
 50. 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. *Jt Bone Spine.* 2012;
 51. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England).* 2016 Nov;388(10059):2519–31.
 52. Dif F, Marty C, Baudoin C, De Vernejoul MC, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone.* 2004;35(3):595–603.
 53. Haston CK, Li W, Li A, Lafleur M, Henderson JE. Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;

54. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone [1]. Vol. 62, Thorax. 2007. p. 650–1.
55. Pezzuti IL, Kakehasi AM, Filgueiras MT, De Guimarães JA, De Lacerda IAC, Silva IN. Imaging methods for bone mass evaluation during childhood and adolescence: An update. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2017.
56. De Schepper J, Roggen I, Van Biervliet S, Robberecht E, Gies I, De Waele K, et al. Comparative bone status assessment by dual energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative ultrasound in adolescents and young adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;
57. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. J Magn Reson Imaging. 2018;47(2):332–53.
58. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 pediatric official positions. J Clin Densitom. 2014;
59. Ward L, Zulf Mughal M, Bachrach LK. Osteoporosis in Childhood and Adolescence. In: Osteoporosis: Fourth Edition. 2013.
60. Gilsanz V, Wren T. Assessment of Bone Acquisition in Childhood and Adolescence. Pediatrics [Internet]. 2007;119(Supplement 2):S145–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2006-2023G>
61. Nelson DA, Kleerekoper M. A practical guide to bone densitometry. In: The Bone and Mineral Manual. 2005.
62. Adams JE. Bone densitometry in children. Semin Musculoskelet Radiol. 2016;
63. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;
64. Lobo L, Antunes D. Chest CT in infants and children. Eur J Radiol. 2013;
65. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 2014;
66. Ferris H, Twomey M, Moloney F, O’Neill SB, Murphy K, O’Connor OJ, et al. Computed tomography dose optimisation in cystic fibrosis: A review. World J Radiol. 2016;8(4):331.
67. Lobo L, Antunes D. Chest CT in infants and children. Eur J Radiol. 2013;
68. Schreiber JJ, Anderson PA, Hsu WK. Use of computed tomography for assessing bone mineral density. Neurosurg Focus. 2014;
69. Jang S, Graffy PM, Ziemlewicz TJ, Lee SJ, Summers RM, Pickhardt PJ. Opportunistic Osteoporosis Screening at Routine Abdominal and Thoracic CT: Normative L1 Trabecular Attenuation Values in More than 20 000 Adults. Radiology. 2019;291(2):360–7.
70. Brett AD, Brown JK. Quantitative computed tomography and opportunistic bone density screening by dual use of computed tomography scans. J Orthop Transl [Internet]. 2015;3(4):178–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jot.2015.08.006>
71. Gausden EB, Nwachukwu BU, Schreiber JJ, Lorich DG, Lane JM. Opportunistic Use of

- CT Imaging for Osteoporosis. *Jbjs*. 2017;1580–90.
72. Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: A tool for osteoporosis management. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2011;
 73. Schreiber JJ, Gausden EB, Anderson PA, Carlson MG, Weiland AJ. Opportunistic osteoporosis screening-gleaning additional information from diagnostic wrist CT scans. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2014;97(13):1095–100.
 74. Pirayesh Islamian J, Garoosi I, Abdollahi Fard K, Abdollahi MR. Comparison between the MDCT and the DXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine densitometry. *Egypt J Radiol Nucl Med [Internet]*. 2016;47(3):961–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrn.2016.04.005>
 75. Marinova M, Edon B, Wolter K, Katsimbari B, Schild HH, Strunk HM. Use of routine thoracic and abdominal computed tomography scans for assessing bone mineral density and detecting osteoporosis. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2015;31(10):1871–81. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1074892>
 76. Lee SJ, Anderson PA, Pickhardt PJ. Predicting future hip fractures on routine abdominal CT using opportunistic osteoporosis screening measures: A matched case-control study. *Am J Roentgenol*. 2017;209(2):395–402.
 77. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology [Internet]*. 2012 Apr;263(1):3–17. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=108183740&>
 78. Fuller H, Fuller R, Pereira RMR. Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução para avaliação de parâmetros morfológicos e funcionais ósseos. *Rev Bras Reumatol*. 2015;
 79. Pezzuti IL, Kakehasi AM, Filgueiras MT, De Guimarães JA, De Lacerda IAC, Silva IN. Imaging methods for bone mass evaluation during childhood and adolescence: An update. 2017.
 80. Wren TAL, Gilsanz V. Bone density. In: *Pediatric Orthopedic Imaging*. 2015.
 81. Braun C, Bacchetta J, Braillon P, Chapurlat R, Draï J, Reix P. Children and adolescents with cystic fibrosis display moderate bone microarchitecture abnormalities: data from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2017;
 82. Bonaretti S, Majumdar S, Lang TF, Khosla S, Burghardt AJ. The comparability of HR-pQCT bone measurements is improved by scanning anatomically standardized regions. *Osteoporos Int*. 2017;
 83. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *European Radiology*. 1998.
 84. Nouh MR, Eid AF. Magnetic resonance imaging of the spinal marrow: Basic understanding of the normal marrow pattern and its variant. *World J Radiol*. 2017;
 85. Hans D, Baim S. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk. *J Clin Densitom [Internet]*. 2017;20(3):322–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.018>
 86. Pettinato AA, Loud KJ, Bristol SK, Feldman HA, Gordon CM. Effects of Nutrition, Puberty, and Gender on Bone Ultrasound Measurements in Adolescents and Young Adults. *J Adolesc Heal*. 2006;39(6):828–34.

87. Roggen I, Louis O, Van Biervliet S, Van Daele S, Robberecht E, De Wachter E, et al. Quantitative Bone Ultrasound at the Distal Radius in Adults with Cystic Fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(1):334–8.
88. Mergler S, de Man SA, Boot AM, Heus KGCBB de, Huijbers WAR, van Rijn RR, et al. Automated radiogrammetry is a feasible method for measuring bone quality and bone maturation in severely disabled children. *Pediatr Radiol*. 2016;
89. Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporosis International*. 2016.
90. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Bone Disease in CF Clinical Care Guidelines. 2019;
91. Athanazio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;
92. Mao SS, Li D, Syed YS, Gao Y, Luo Y, Flores F, et al. Thoracic Quantitative Computed Tomography (QCT) Can Sensitively Monitor Bone Mineral Metabolism. *Acad Radiol*. 2017;

Apêndices

Artigo Original



AGORA
RESEARCH LETTER



Bone mineral density in cystic fibrosis patients using low-dose chest computed tomography: a pilot study

To the Editor:

Bone mineral density is usually normal in children with a good nutritional status and preserved lung function, and commonly reduced in adolescents and adults with cystic fibrosis [1, 2]. However, several studies have documented the prevalence of low bone mineral density in children [3, 4], with 28–47% of them with osteopenia and 20–34% with osteoporosis. STAHL *et al.* [5] observed that approximately 42% of cystic fibrosis patients present some type of bone fracture up to 25 years.

Early detection of altered bone mineral density is important for monitoring and assessing bone health status. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) is currently the gold standard method for measuring bone mineral density [5]. However, it is considered limited in young individuals with cystic fibrosis [6]. Other methods are used to evaluate bone mineral density, including central and peripheral quantitative computed tomography (QCT), ultrasound, radiography and magnetic resonance imaging [7].

In addition, measures such as Hounsfield score (HU), a standardised computed tomography (CT) attenuation coefficient, can provide information necessary for the diagnosis of bone mineral density reduction, with no additional patient costs and no extra radiation exposure in examinations obtained for clinical purposes [8, 9]. SCHREIBER *et al.* [9] in a cross-sectional study of adults found a significant correlation between Hounsfield score and bone mineral density ($r=0.44$; $p<0.0001$). However, we could not find previous studies using chest CT to assess bone mineral density in patients with cystic fibrosis. Considering the elevated number of examinations and tests that cystic fibrosis patients undergo, the benefit of assessing lung and bone health using one test may be even higher.

The purpose of this study was to determine the correlation between Hounsfield score at the thoracic vertebrae and DXA at the lumbar vertebrae in children and adolescents with cystic fibrosis.

This was a retrospective cross-sectional study. All cystic fibrosis patients aged between 8 and 19 years, with chest CT and DXA scans, assisted in the outpatient cystic fibrosis clinic of Hospital São Lucas, were included.

The diagnosis of patients with cystic fibrosis was confirmed according to the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report [10]. Demographic, clinic and nutritional data of subjects were collected from their electronic records. We collected data on genetic mutation, bacterial colonisation and lung function. Z-scores of body mass index (BMI) by age and height by age were calculated, and classified according to the World Health Organization [11, 12].

Bone mineral density was evaluated by thoracic CT (measured by Hounsfield score) and lumbar DXA (measured by $g \cdot cm^{-2}$). Thoracic CT was performed using a scanner CT 16 multislice (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), according to the protocol with collimation of the 1.25-mm reconstruction Gantry rotation of 0.5 s, 80 kV and 30 mAs [13]. We measured the Hounsfield score in three consecutive thoracic vertebrae (T10, T11, T12) using the region of interest placed at the centre of the vertebrae, avoiding cortical bone, large vessels and lesions. The mean Hounsfield score was calculated by sum of three measures. All patients were instructed prior to examination to maintain normal breathing.

 @ERSpublications

Bone mineral density assessed using a low-dose chest computed tomography in cystic fibrosis presented a strong correlation with DXA. For CF patients, there is an additional possible benefit of assessing lung and bone health using only one method. <http://bit.ly/2vsCYrQ>

Cite this article as: Feijó Andrade RG, Forte GC, Hochegger B, *et al.* Bone mineral density in cystic fibrosis patients using low-dose chest computed tomography: a pilot study. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900066 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00066-2019>].

DXA scans were performed on a Hologic Discovery Wi densitometer (Hologic Inc., Waltham, MA, USA). Information from the DXA scans, including z-scores and bone mineral density (measured in $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$), were obtained for the first through fourth lumbar vertebrae [14]. The bone mineral density was classified by International Society for Clinical Densitometry, considering z-score ≤ 2 as low bone mineral density. These examinations are performed routinely (in annual check-up) in patients with cystic fibrosis, at ages between 8 and 19 years.

All statistical analyses were performed using SPSS (version 17.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Continuous variables were presented as mean \pm SD or median (interquartile range) for asymmetric distributions. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Pearson's correlation coefficient was calculated to evaluate the association between bone mineral density measured by thoracic CT and DXA. p-values <0.05 were considered significant. The study was approved by the Ethics Committee at the Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil (CAAE: 49692115.7.0000.5336).

A total of 18 children and adolescents, with mean age 16.1 ± 3.4 years, were evaluated. There was a predominance of males (66.7%) and 15 (83.3%) participants were Caucasians. Three (16.7%) patients were homozygous for F508del, while nine (50%) were heterozygous for F508del; the remaining six (33.3%) patients carry other CFTR mutations. *Pseudomonas aeruginosa* was found in six (33.3%) patients. Mean forced expiratory volume in 1 s was $73.6\pm 32.5\%$ pred. The median BMI z-score was 0.03 (-0.88 to 0.81) and 15 (83.4%) patients were classified as normal weight.

The median of bone mineral density z-score by DXA was 0.65 (-1.60 to 0.20) and the mean of thoracic CT was 229.2 ± 30.6 HU. 15 (83.3%) patients were diagnosed as normal and three (16.7%), as low bone mineral density.

A strong positive correlation was observed between bone mineral density measured by thoracic CT and DXA ($r=0.740$; $p<0.001$) (figure 1).

We found a strong positive correlation between bone mineral density measured by thoracic CT and DXA in children and adolescent with cystic fibrosis. In addition, our study results may provide additional early information on bone disease in cystic fibrosis patients.

Chest CT is a frequently used to evaluate progression of cystic fibrosis lung disease. Hounsfield score obtained from CT scans to assess the bone mineral density was described by S_{CHREIBER} *et al.* [9] in 25 patients with mean age of 71.3 years. The results showed a significant correlation between Hounsfield score and DXA, and they concluded that CT data may be useful for the diagnosis of osteoporosis.

Many studies have evaluated bone mineral density by DXA or peripheral QCT [6, 15, 16]. However, these methods result in an additional cost. According to international guidelines, DXA scan should first be performed from about 8 to 10 years [2]. It is a bidimensional method that does not differentiate the cortical and trabecular bone. In addition, peripheral QCT is not widely available, technically demanding and, consequently, it not commonly used in clinical practice.

This study has some methodological limitations like a small sample size, retrospective cross-sectional design, single reference centre and DXA as reference standard. The fact that only three subjects had low bone mineral density is a further limitation. In addition, there is no paediatric reference database to determine z-scores when evaluating bone mineral density by CT of the thoracic vertebrae. Establishing normative data would be a critical step in developing the utility of chest CT to screen for decreased bone

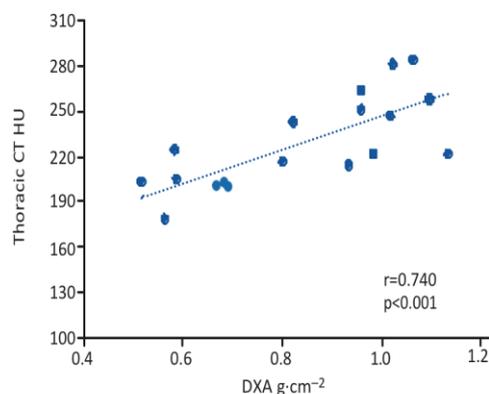


FIGURE 1 Scatter graph of bone mineral density measured by thoracic computed tomography (CT) in Hounsfield units (HU) and by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ in children and adolescents with cystic fibrosis.

density in children. In spite of these concerns, this is the first study to evaluate the correlation between Hounsfield score and DXA in children with cystic fibrosis. Bone health status measured by thoracic CT provides many advantages, such as differentiating the cortical and trabecular bone; it is also possible to evaluate fractures and their complications. It is a simple method and widely used by radiologists, performed without additional cost and in a clinical setting. For cystic fibrosis patients, there is the additional possible benefit of assessing lung and bone health using only one method.

In conclusion, the present study showed a strong positive correlation between thoracic CT and lumbar DXA to evaluate bone health in children and adolescents with cystic fibrosis, suggesting the possibility of early diagnosis, and thereby enabling the development of new strategies to prevent and treat bone disease. Further studies with larger sample sizes are necessary to confirm the usefulness of chest CT to assess bone health in cystic fibrosis patients.

Rubens Gabriel Feijó Andrade¹, Gabriele Carra Forte¹, Bruno Hochhegger² and Leonardo Araujo Pinto¹ ¹Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ²Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence: Rubens Gabriel Feijó Andrade, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Avenida Ipiranga 6690, 1st floor, Porto Alegre 90610-000, RS, Brazil. E-mail: rubensfeijoandrade@gmail.com

Received: Jan 11 2019 | Accepted after revision:

March 13 2019 Conflict of interest: None

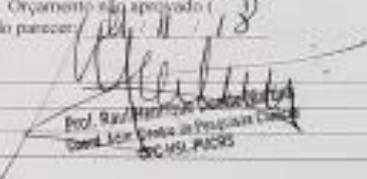
declared.

Support statement: Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), the National Research Council of Brazil (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES.

References

- Smith N, Lim A, Yap M, *et al*. Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis—a retrospective study. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 1558–1564.
- Castellani C, Cuppens H, Macek M, *et al*. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179–196.
- Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, *et al*. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 688–693.
- Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, *et al*. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 134–142.
- Stahl M, Holfelder C, Kneppo C, *et al*. Multiple prevalent fractures in relation to macroscopic bone architecture in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 114–120.
- Brookes DSK, Briody JN, Munns CF, *et al*. Cystic fibrosis-related bone disease in children: examination of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) data. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 668–677.
- Ferris H, Twomey M, Moloney F, *et al*. Computed tomography dose optimisation in cystic fibrosis: a review. *World J Radiol* 2016; 8: 331.
- Schreiber JJ, Anderson PA, Hsu WK. Use of computed tomography for assessing bone mineral density. *Neurosurg Focus* 2014; 37: E4.
- Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, *et al*. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1057–1063.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, *et al*. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153: S4–S14.
- De Onis M, Onyango AW, Borghi E, *et al*. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660–667.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, *et al*. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35: 557–577.
- de Jong PA, Tiddens HAWM. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 338–342.
- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, *et al*. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16: 455–466.
- Pezzuti IL, Kakehasi AM, Filgueiras MT, *et al*. Imaging methods for bone mass evaluation during childhood and adolescence: an update. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 485–497.
- Bai W, Binkley TL, Wallace JW, *et al*. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) bone measurements in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 28–33.

Aprovação do SIPESQ

  PROPEQ CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA  HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS	
FORMULÁRIO PARA PROTOCOLO DE PROJETOS DE PESQUISA (Escola de Medicina/HSL)	
Campo a ser preenchido pelo Pesquisador:	
Título do Projeto de Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE ÓSSEA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX EM CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA	
Identificação do Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto	
E-mail do Pesquisador Responsável: leonardo.pinto@pucrs.br Telefone: 994234450	
Assinalar 1 dos itens abaixo e informar o que é solicitado:	
<input checked="" type="checkbox"/> Projeto do Programa Pós-Graduação (Mestrado/Doutorado/Especialização/Residência) em: Pediatria e Saúde da Criança	
<input type="checkbox"/> Projeto desenvolvido pelo Serviço/Laboratório do HSL de:	
<input type="checkbox"/> Relatos de Caso avaliados pela CC/Escola de Medicina -HSL	
<input type="checkbox"/> Projeto Médico do Serviço do HSL	
<input type="checkbox"/> Projeto Externo	
Serviço(s) onde o projeto será conduzido (local de coleta dos dados): _____	
Pesquisa com Animais <input type="checkbox"/> Pesquisa com Seres Humanos <input type="checkbox"/> Pesquisa em Banco de Dados de Pacientes <input checked="" type="checkbox"/>	
Identificação do responsável por encaminhar o projeto ao CPC: Rubens Gabriel Feijó Andrade	
E-mail: rubensfeijoadrade@gmail.com Telefone: 998688901 Assinatura: _____	
Campo a ser preenchido pelo CPC:	
Número Identificador do projeto: 10670-02-2018	Orçamento aprovado <input checked="" type="checkbox"/>
Data de entrada no CPC: 29/10/2018	Orçamento com pendências <input type="checkbox"/>
Assinatura e carimbo do responsável:	Orçamento não aprovado <input type="checkbox"/>
	Data da emissão do parecer: 05/11/18
	Observações: _____
	
	Prof. Rubens Gabriel Feijó Andrade Coord. Geral do Centro de Pesquisa Clínica CPC-HSL-PUCRS
Encaminhamento do projeto à Comissão Científica FAMED/HSL:	
1. Após a aprovação do orçamento, o Centro de Pesquisa Clínica irá entrar em contato com o Coordenador do Projeto para a retirada do orçamento e assinatura. O horário para a retirada de documentos no CPC é de segunda à sexta das 8h às 16h.	
2. O Coordenador do Projeto-orientador deverá submeter o projeto e demais documentos à Comissão Científica da Escola de Medicina -HSL via SIPESQ ou NUCLEM.	
3.1 Submissão do projeto à Comissão Científica da Escola de Medicina -HSL via SIPESQ <input type="checkbox"/> (para coordenadores de projetos T40 ou DE)	
3.2 Submissão do projeto à Comissão Científica da Escola de Medicina -HSL via NUCLEM <input type="checkbox"/> (para coordenadores de projetos médicos do serviço do HSL)	
Data da retirada do orçamento aprovado no CPC: 05/11/18 Assinatura: _____	
Campo a ser preenchido pelo pesquisador quando o projeto for aprovado no CEP ou CEUA:	
Após aprovação do projeto no CEP ou CEUA, o pesquisador deverá encaminhar (imediatamente ao CPC o parecer substanciado para o e-mail: cpcc@pucrs.br	
O pesquisador deverá informar o CPC a data de início de execução do projeto para que sejam tomadas as devidas providências para controle de execução do orçamento.	
Data de início de execução do projeto: _____	
Assinatura do Pesquisador Responsável: _____	
Quando do início de execução do projeto encaminhar este formulário digitalizado para o e-mail: cpcc@pucrs.br	
Centro de Pesquisas Clínicas do HSL - PUCRS Av. Ipiranga 6690 - 4º andar (junto ao bloco dos ambulatórios) Porto Alegre - RR - Brasil - CEP - 90610-000 Fone: (051) 3320.3464 ou r. 2564/2256 E-mail: cpcc@pucrs.br	
FORM-CPC012	VERSÃO 01 DE 28/10/2018
	Página 1 de 1

Aprovação do CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil

Pesquisador: Leonardo Araujo Pinto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 49692115.7.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.723.091

Apresentação do Projeto:

O pesquisador principal do estudo: "Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 22/03/2018, a emenda 2, com a solicitação de prorrogação do prazo de duração do projeto até 01/03/2021 e a inclusão das pesquisadoras LUÍSE SGARABOTTO PEZZIN e ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 22/03/2018, a emenda 2, com a solicitação de prorrogação do prazo de duração do projeto até 01/03/2021 e a inclusão das pesquisadoras LUÍSE SGARABOTTO PEZZIN e ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador principal do estudo: "Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 22/03/2018, a emenda 2, com a solicitação de prorrogação do prazo de duração do projeto até 01/03/2021 e a inclusão das pesquisadoras LUÍSE SGARABOTTO PEZZIN e ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.723.091

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 22/03/2018, a emenda 2, com a solicitação de prorrogação do prazo de duração do projeto até 01/03/2021 e a inclusão das pesquisadoras LUÍSE SGARABOTTO PEZZIN e ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas nas Resoluções nº 466 de 2012 (e suas complementares) e Norma Operacional nº 001 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde, manifesta-se pela aprovação da emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1099367_E1.pdf	17/05/2018 09:43:32		Aceito
Outros	lattes.pdf	10/05/2018 11:17:55	Leonardo Araujo Pinto	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	10/05/2018 11:12:52	Leonardo Araujo Pinto	Aceito
Outros	Emenda_FC.pdf	22/03/2018 18:52:03	Leonardo Araujo Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DocunificadosipesqFC2015.pdf	23/09/2015 17:10:08	Magali Lumertz	Aceito
Outros	TermoCompromisso.pdf	23/09/2015 17:08:46	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Orcamentoaprovado.pdf	23/09/2015 17:08:02	Magali Lumertz	Aceito
Outros	CartaaprovacaoFCCCIPB2015.pdf	23/09/2015 17:06:50	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Cartadeconhecimento.pdf	23/09/2015 17:04:13	Magali Lumertz	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puors.br

BRASIL 2018

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.723.091

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 19 de Junho de 2018

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br