

Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes fibrocísticos em acompanhamento ambulatorial no Hospital São Lucas da PUCRS

Gabriele Tiecher¹
Guilherme Cardenaz de Souza¹
Patrícia Xavier Hommerding¹
Paulo José Cauduro Marostica²
Márcio Vinícius Fagundes Donadio¹

gabrieletiecher@hotmail.com, guicardenaz@hotmail.com, mdonadio@pucrs.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar a densidade mineral óssea de pacientes com Fibrose Cística em acompanhamento ambulatorial no Hospital São Lucas da PUCRS e correlacioná-la com possíveis variáveis intervenientes. Métodos: Este é um estudo transversal, cuja amostra é composta por 13 pacientes com FC, em acompanhamento ambulatorial, com idade de seis a vinte anos. Primeiramente foram coletados dados referentes à identificação do paciente (nome, número de prontuário, idade, sexo), peso e altura. Após, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica interdisciplinar e posteriormente ao teste de função pulmonar. Foram aplicados os questionários de qualidade de vida em FC e, ao final da avaliação clínica, os pacientes foram encaminhados para realização do exame de densitometria óssea na coluna lombar. Resultados: Os dados obtidos indicam que as crianças avaliadas encontram-se dentro de uma faixa de normalidade para função pulmonar e densidade mineral óssea, caracterizando um grupo de pacientes com comprometimento leve. A densidade mineral óssea se correlacionou de forma moderada ($r=0.44$; $p=0.06$) com o VEF1 e com a CVF ($r=0.53$; $p=0.03$). Já a idade apresentou uma correlação inversa e moderada ($r=0.47$; $p=0.05$) com a densidade óssea. Não foram encontradas correlações significativas com os dados do questionário de qualidade de vida e com os valores de IMC calculados. Conclusão: Os pacientes avaliados apresentam densidade mineral óssea na coluna dentro dos valores normais estabelecidos e com uma correlação positiva com a função pulmonar.

Palavras – Chave: *densidade mineral óssea. fibrose cística. teste de função pulmonar. doença pulmonar. osteoporose.*

ABSTRACT

Objective: To evaluate bone mineral density of patients with Cystic Fibrosis in outpatient at the Hospital São Lucas - PUC clinic, and correlate it with possible intervening variables. Methods: This is a cross-sectional study, assessing a convenience sample consisting of 13 CF patients regularly attending the outpatient clinic, aged six to twenty years. First, biographic data were collected (name, medical record number, age, sex). Weight and height were obtained and, afterwards, the patients underwent a clinical interdisciplinary evaluation as well as a lung function test. Questionnaires were obtained to assess the quality of life of the subjects and, at the end of the clinical evaluation, patients were referred to a bone densitometry in lumbar spine evaluation Results: Our data indicates that the individuals assessed were within a normal range for lung function as well as for bone mineral density, featuring a group of patients with mild impairment. Bone mineral density correlated moderately ($r = 0.44$, $p = 0.06$) with FEV1 and FVC ($r = 0.53$, $p = 0.03$). In contrast, age had an inverse and moderate correlation ($r = 0.47$, $p = 0.05$) with bone density. There were no significant correlations with quality of life data as well as with the calculated BMI. Conclusion: All subjects had bone mineral density to spine within normal range with a positive and moderate correlation with lung function.

Keywords: *bone mineral density. cystic fibrosis. pulmonary function test. pulmonary disease. osteoporosis.*

¹ Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia - PUCRS.

² Faculdade de Medicina - UFRGS.

INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que acomete principalmente crianças caucasianas (1). A prevalência na região sul do Brasil varia de 1/2000 a 1/5000 dependendo das etnias, aproximando-se assim da região centro-européia (2). A média de vida desses pacientes nos EUA é em torno de 35 anos (3).

A doença ocorre por alterações na função de uma proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) (4). Dessa forma, observa-se redução da secreção de cloro e aumento da absorção de sódio, o que altera as propriedades das secreções, tornando-as mais viscosas e propiciando manifestações multissistêmicas. A apresentação clínica mais comum é com sintomas pulmonares e/ou gastrointestinais, mas pode ter grande variação dependendo do genótipo do paciente, da idade do diagnóstico e do tratamento realizado (5, 6, 7). Dentre estas manifestações é muito comum encontrarmos indivíduos apresentando baixa massa óssea (osteoporose), fato que tem se tornado mais comum em decorrência do aumento da sobrevida desses pacientes (8).

A osteoporose é uma doença de origem metabólica mais freqüente na população adulta e rara na faixa etária pediátrica. Caracteriza-se por redução da massa óssea e deterioração da microestrutura do tecido ósseo com aumento da fragilidade do osso e suscetibilidade a fraturas (9). A osteopenia é a redução da massa óssea, mas sem comprometer a microestrutura. Os fatores que interferem nesse quadro podem ser intrínsecos (hereditário, sexo, raça, fatores hormonais) e extrínsecos (nutrição, hábitos, fatores mecânicos, doença crônica, medicamentos) (10). Atualmente, para o diagnóstico da osteoporose é utilizada a densitometria óssea (DXA), padrão ouro para realizar as medidas de conteúdo mineral ósseo, utilizando baixa quantidade de radiação e, por esses motivos, tem sua utilidade já consagrada para

diagnóstico e seguimento de doenças ósseas nas populações adultas. Baseia-se na atenuação sofrida pelos raios X ao atravessar os diferentes tecidos de um corpo. Os dois tipos de energia padronizados nesses raios X possibilitam a diferenciação entre os vários tecidos corporais, dividindo o organismo em conteúdo mineral, massa gorda e massa magra (isenta de gordura). No compartimento ósseo, o método é capaz de determinar a quantidade de mineral em gramas (conteúdo mineral ósseo) contida em uma determinada projeção do osso. Dividindo esse conteúdo mineral pela área óssea do local, obtém-se o que se convencionou chamar de densidade, embora se trate de uma medida de g/cm quadrado (10).

O período da infância e da adolescência é marcado por uma taxa de formação óssea muito importante, com predomínio da formação sobre a reabsorção. Na idade adulta, ambos os processos se estabilizam e, a partir dos 45-50 anos, principalmente no sexo feminino, ocorre predomínio da reabsorção óssea (11). O pico de massa óssea é determinado, principalmente, por fatores hereditários; entretanto, a dieta e atividade física são fatores de grande importância. A atividade física tem papel fundamental no processo de ganho de massa óssea. A osteoporose por desuso decorre da perda de massa óssea resultante da inatividade muscular, sendo observada a densidade mineral óssea (DMO) mais alta em atletas e indivíduos com atividade física intensa (10).

Há diversos estudos mostrando que muitos pacientes com FC apresentam deficiência na mineralização óssea (1, 8, 12). Os danos psicológicos, sociais e clínicos causados aos pacientes que apresentam osteopenia ou osteoporose, são devidos a restrição de atividade física, dificuldade de manter tratamento fisioterapêutico respiratório e conseqüente piora da função pulmonar, que é característica da evolução de pacientes com FC. Além disso, há aumento da

necessidade de recursos financeiros para o acompanhamento e tratamento da doença.

Assim, neste estudo, buscou-se avaliar a densidade mineral óssea de pacientes com Fibrose Cística em acompanhamento ambulatorial no Hospital São Lucas da PUCRS e correlacioná-la com possíveis variáveis intervenientes.

1. MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo transversal, cuja amostra é composta por pacientes com FC, cujo diagnóstico foi confirmado por teste do suor e/ou avaliação genética, em acompanhamento no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da PUCRS. A população em estudo possuía idade entre seis e vinte anos, estabilidade clínica da doença e capacidade cognitiva para realizar os testes. Foram excluídos pacientes que não conseguiram realizar as manobras de função pulmonar ou em uso de corticóides sistêmicos durante um período maior que quinze dias consecutivos. O protocolo de pesquisa foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da PUCRS e o consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes ou responsáveis pelo mesmo, quando menor de dezoito anos, foi obtido após leitura e assinatura do termo.

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

1.1 FUNÇÃO PULMONAR

Para avaliação da função pulmonar foi realizada a espirometria em todos os pacientes através de uma manobra expiratória forçada, sendo avaliados os seguintes parâmetros: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), VEF1/CVF e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF. O paciente não poderia estar apresentando exacerbação do quadro respiratório, nem ter utilizado broncodilatador de curta ação 4 horas antes (ou broncodilatador de longa ação 12 horas antes). Foi feito repouso de 5 a 10 minutos. O exame foi descrito detalhadamente para o paciente, com ênfase na inspiração máxima seguida por uma expiração máxima, rápida e sustentada, de pelo menos três segundos. O paciente teve que ficar sempre na mesma posição (preferencialmente, em pés), com uso de clipe nasal. Então foram obtidas 3 curvas aceitáveis e pelo menos 2 curvas reprodutíveis, segundo os critérios estabelecidos pela American Thoracic Society (ATS) (13, 14). Após, o paciente recebeu 400 mcg de salbutamol spray, com uso de espaçador. Aguardou-se 10 minutos e repetiu-se o exame. Foram utilizados como valores de referência os valores de Pereira. O aparelho utilizado é da marca Koko (Koko spirometer®).

1.2 DENSITOMETRIA ÓSSEA

Para avaliar a densidade mineral óssea, utilizou-se o exame de densitometria óssea (Equipamento: Hologic; Modelo: Discovery Wi). Os métodos para medir a massa óssea dependem da absorção de radiação pelo esqueleto, provendo medidas quantitativas da massa óssea (g/cm^2). O método de DXA não requer qualquer preparação especial do paciente; este deve vestir roupas leves para evitar a absorção de qualquer material que possa criar um artefato. Para a aquisição da imagem de coluna é necessário que o paciente deite-se na mesa de exame

alinhado e com as pernas apoiadas em um coxim formando um ângulo de 90° nas articulações coxo-femorais e 90° nos joelhos, mantendo-se imóvel, sem necessidade de sedação. A presença de artefatos de movimento, contrastes radiográficos e peças ortopédicas não metálicas interferem significativamente com as leituras do exame. O tempo para a realização do procedimento é de aproximadamente 2 minutos. A radiação de exposição envolvida em exames por DXA é extremamente baixa. A dose efetiva estimada é de 1gSv para medidas de coluna lombar e cerca de 4gSv para medidas de corpo inteiro, sendo 10 vezes menor que a radiação de um raio X de tórax.

Após a avaliação foi utilizado para o diagnóstico o z-score (número de desvios padrão distantes dessa média para a mesma idade e o mesmo sexo do paciente), sendo abaixo de -2,0 considerado como osteoporose, ou mais corretamente como “baixo conteúdo mineral ósseo ou densidade mineral óssea para idade cronológica” (15).

1.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA EM FIBROSE CÍSTICA

Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o Questionário de Qualidade de Vida em Fibrose Cística (QFC), traduzido e validado para o português (16). O QFC, contendo 35 questões para os grupos etários de 6 até 13 anos, 50 questões para os maiores que 14 anos e 44 para os pais, abrangem nove domínios de qualidade de vida, três escalas de sintomas e um item relacionado à percepção da saúde: físico, imagem corporal, emocional, social/escola, papel social, vitalidade, alimentação, tratamentos, digestivo, respiratório, peso e saúde. As respostas para cada questão são quantificadas podendo atingir um máximo de cem pontos, de maneira que quanto maior o valor de escore final, melhor será a qualidade de vida dos pacientes em questão.

1.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov e os dados foram expressos em média e desvio padrão da média. As correlações entre as variáveis estudadas foram avaliadas através do teste de correlação de Pearson. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0.05$.

2. RESULTADOS

Foram analisados 13 pacientes com FC, apresentando média de idade de 12.2 anos, sendo 71.42% do sexo masculino. A amostra apresentou uma média de peso de 46.6 ± 14.4 Kg, altura de 1.5 ± 0.2 m e IMC de 19.9 ± 3.2 Kg/m². Na espirometria evidenciou-se um VEF1 (%) de 90.6 ± 28.2 , CVF (%) de 105.5 ± 24.2 , e FEF25-75% (%) de 73.2 ± 37.5 . Em seu conjunto, a amostra estudada apresentou escore z médio de 0.3 ± 0.8 para densidade mineral óssea, através do método DXA de coluna lombar (Tabela 1).

Na avaliação através do QFC, foram obtidos valores acima do escore 70 para todos os domínios avaliados, com exceção do domínio saúde, que apresentou escore de 69.2. Os dados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 1: Caracterização dos pacientes que participaram do estudo.

Variáveis avaliadas	
Idade (anos)	12.2 ± 3.8
Sexo	71.42% Masculino
Antropometria	
Peso (kg)	46.6 ± 14.4
Altura (m)	1.5 ± 0.2
IMC (kg/m ²)	19.9 ± 3.2
Função Pulmonar	
VEF1 (%)	90.6 ± 28.2
CVF (%)	105.5 ± 24.2
FEF 25-75 (%)	73.2 ± 37.5
Densitometria Mineral Óssea (Coluna lombar)	
BMC (g)	35.9 ± 16.5

BMD (g/cm ²)	0.8 ± 0.2
Z-score	0.3 ± 0.8

IMC=índice de massa corporal; VEF1=volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF=capacidade vital forçada; FEF 25- 75%=fluxo expiratório forçado durante 25-75% da capacidade vital forçada; BMC= componente mineral ósseo; BMD= densidade mineral óssea.

Tabela 2: Avaliação da qualidade de vida através do Questionário de Qualidade de Vida em Fibrose Cística.

Domínios avaliados	
QFC Física	76.4 ± 16.3
QFC Alimentação	88.0 ± 19.0
QFC Tratamento	76.9 ± 22.0
QFC Respiratória	73.1 ± 20.5
QFC Papel	95.8 ± 4.8
QFC Vitalidade	72.9 ± 19.7
QFC Emocional	83.3 ± 12.9
QFC Social	71.8 ± 18.0
QFC Corpo	90.6 ± 12.7
QFC Saúde	69.2 ± 30.7
QFC Peso	75.0 ± 16.7
QFC Digestão	84.6 ± 16.1

QFC= Questionário de Qualidade de Vida em Fibrose Cística.

Em conjunto, esses dados indicam que as crianças avaliadas encontram-se dentro de uma faixa de normalidade.

Correlacionando os dados de VEF1 e valores de escore z obtidos no exame de DXA, encontramos um coeficiente de correlação moderado ($r=0.44$; $p=0.06$) (Figura 1).

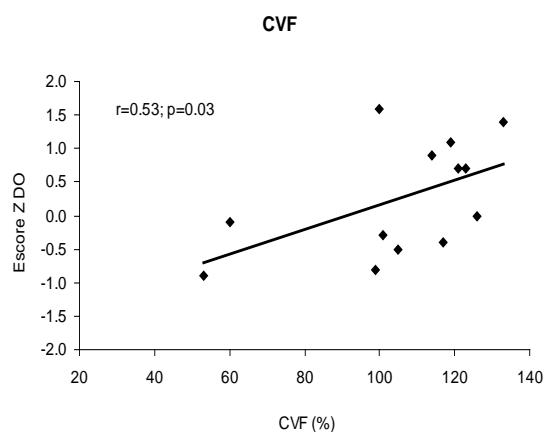
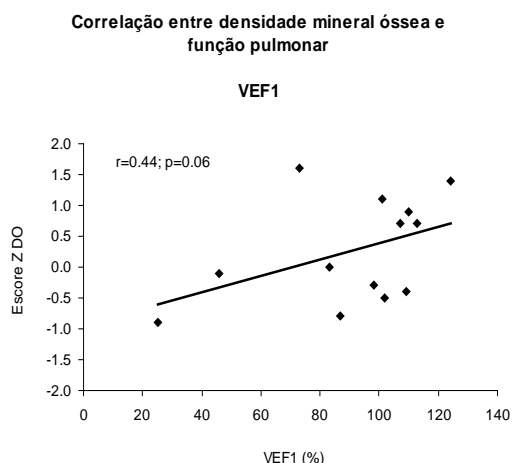
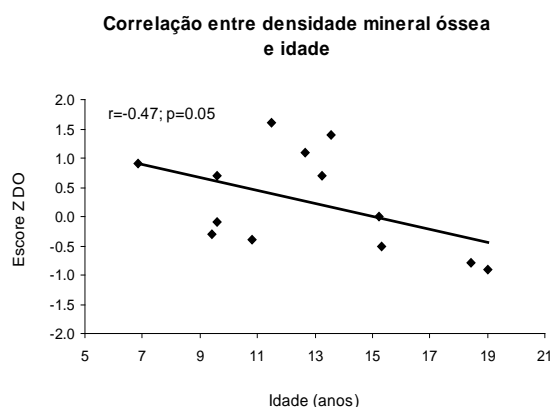


Figura 1: Correlação entre o escore z da densidade óssea (DO) e função pulmonar: VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) no gráfico superior e CVF (capacidade vital forçada) no gráfico inferior.

Ao correlacionarmos os dados de CVF com os valores de escore z da densidade mineral óssea, encontramos um resultado significativo ($p=0.03$) com um coeficiente de correlação de 0.53, demonstrando que quanto melhor a função pulmonar, melhor será a densidade óssea (Figura 1). Por fim, ao correlacionar-se a idade com o escore z, obtivemos uma correlação inversa e igualmente moderada ($r=-0.47$; $p=0.05$), indicando que, à medida que a idade aumenta, a densidade óssea diminui (Figura 2).

Figura 2: Correlação entre o escore z da densidade óssea (DO) e a idade dos pacientes avaliados

Quando correlacionamos os dados obtidos através do questionário de qualidade de vida em FC em seus domínios específicos com os valores de escore z, não encontramos correlações significativas em nenhum dos casos. Da mesma forma, não houve correlação entre a densidade mineral óssea e os valores de IMC calculados.



3. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que a amostra avaliada apresentou valores de densidade mineral óssea esperados para a idade, já que, de acordo com as posições oficiais aprovadas pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, valores de escore z acima de -2 DP são considerados como normais. Além disso, a função pulmonar avaliada também se encontra dentro da faixa de normalidade esperada. Este achado está de acordo com Buntain *et al.* (17), que relataram que a densidade óssea apresentou-se normal em indivíduos com FC antes do início da puberdade, em uma população com função pulmonar preservada. No entanto, no estudo de Amaral Caldeira *et al.* (18), demonstrou-se que houve redução de densidade óssea em adolescentes com FC, sendo que a amostra por eles estudada apresentou 54,1% de alteração e 45,9% de normalidade. Porém, ao analisarem os valores de VEF1, 75% da amostra apresentou valores normais. Assim, é possível que os valores normais de escore z obtidos em nosso estudo possam ser decorrentes da função pulmonar pouco comprometida, juntamente com o fato de a amostra estudada apresentar uma baixa média de idade.

Os nossos dados também indicaram uma correlação positiva e moderada entre a função pulmonar (CVF) e os valores de escore z resultantes do exame de DXA, o que significa que, quanto melhor a função pulmonar, melhor será a densidade

mineral óssea. De acordo com Gronowitz *et al.* (19), as categorias dos valores de VEF1 da prova de função respiratória estavam diminuídas em pacientes com densidade óssea alterada, indicando também uma possível relação de proporção direta entre função pulmonar e densidade óssea.

Quando utilizamos os valores de escore z e correlacionamos com a idade dos pacientes com FC, obtivemos uma correlação negativa, indicando que a idade apresenta uma relação inversamente proporcional com a massa óssea. Estudo realizado por Buntain *et al.* (17), com 153 indivíduos com FC e 149 indivíduos do grupo controle, afirma que a densidade mineral óssea apresentou-se normal em crianças com FC, um pouco alterada em adolescentes e com um déficit significativo em adultos em comparação com o grupo controle. Tais achados são similares aos nossos resultados, indicando que quanto maior a idade dos pacientes com FC, menor a densidade óssea dos mesmos.

De acordo com Sermet-Gaudelus *et al.* (20), há um defeito na mineralização óssea em um subgrupo de pacientes fibrocísticos em estágio leve da doença e estado nutricional normal, o que sugere que a densidade óssea em FC pode ser causada independente do estado nutricional ou estado da doença. Em nossa amostra verificamos que, mesmo com função pulmonar e valores de densidade óssea normais, percebemos uma tendência ao decréscimo de massa óssea conforme aumenta a idade. Logo, isso pode estar ligado não diretamente à função pulmonar ou idade, mas a algum fator ligado a FC. King *et al.* (21), em estudo sobre a proteína CFTR em ratos e pacientes com FC, perceberam uma possível correlação entre o gene defeituoso causador da FC e osteoporose. Da mesma forma, Shead *et al.* (22) identificaram a presença do gene CFTR em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos humanos.

A avaliação da qualidade de vida em pacientes com fibrose cística tem crescido significativamente em importância nos últimos anos (23, 24, 25). Os

resultados obtidos com a aplicação do questionário de qualidade de vida indicam uma percepção saudável por parte dos pacientes na maioria dos domínios avaliados, estando de acordo com a caracterização de uma amostra de comprometimento leve. Quittner *et al.* (26), no seu estudo de validação do questionário, demonstraram que os escores obtidos nos diferentes domínios se correlacionavam de forma positiva com a função pulmonar, indicando que as crianças mais saudáveis apresentavam os maiores índices no QFC. Além disso, os nossos resultados não demonstraram correlação da densidade mineral óssea com os aspectos avaliados no QFC. Em um primeiro momento, esperávamos encontrar uma correlação com domínios como o de atividade física e de saúde global. Esta ausência pode estar relacionada ao fato da amostra estar dentro de níveis de normalidade. No entanto, não foi possível comparar esses resultados com dados publicados, tendo em vista que este parece ser o primeiro estudo que procurou correlacionar à densidade mineral óssea com a percepção de qualidade de vida em pacientes pediátricos com fibrose cística.

CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos no presente estudo, concluímos que os pacientes avaliados apresentam densidade mineral óssea dentro dos valores normais estabelecidos e que esta possui correlação positiva com a função pulmonar. O comprometimento pulmonar leve e a baixa média de idade da população avaliada parecem ser fatores determinantes. O fato de o estudo ainda possuir uma amostra pequena pode ter influenciado os resultados e a continuidade do mesmo poderá contribuir para o melhor entendimento dessas questões.

REFERÊNCIAS

[1] Ujhelyi R, Treszl A, Vásárhelyi B, Holics K, Tóth M, Arató A, Tulassay T, Tulassay Z, Szathmári

M. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Apr;38(4):401-6.

[2] Chaves CRMM, Oliveira CQ, Britto JAA, Elsas, Maria ICG. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.* [online]. 2007, vol.7, n.3, pp. 245-250.

[3] Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Feb 15;153(4):345-52.

[4] Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001 Apr;84(4):363-8.

[5] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2005; 4:7-26.

[6] Accurso F. Update in cystic Fibrosis 2005; *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:944- 947.

[7] Accurso F. Update in cystic Fibrosis 2007; *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1058-1061.

[8] Frangolias DD, Pará PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, Wilcox PG. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003 Dec;2(4):163-70.

[9] Russo LAT. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2001, vol.45, n.4, pp. 401-406.

[10] Szejnfeld, VL. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. SP: SARVIER, 2000.

[11] Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AS, Dalmas JC. Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para a aquisição da massa óssea. *Jornal de Pediatria.* 2004; 80(6):461-7.

[12] Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, Truscott JG, Wolfe Evans S. Bone mineral and body composition in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001;22(Suppl):332.

[13] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38.

[14] Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005 Jul;26(1):153-61.

- [15] Posições oficiais SBDens 2008. São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.sbdens.org.br/?pg=posicoes-oficiais&secao=documentos-oficiais>>. Acesso em: 6 abril 2008.
- [16] Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *Jornal de Pediatria*. 2006;82(2):151-6.
- [17] Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents, and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*. 2004;59:149-55.
- [18] Caldeira RJA, Fonseca VM, Gomes Junior SCS, Chaves CRMM. Prevalence of bone mineral disease among adolescents with cystic fibrosis. *Jornal de Pediatria*. 2008;84(1):18-25.
- [19] Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mllström D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2003;92:688-93.
- [20] Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, Cazenave A, Lawson-Body E, Chedeveigne F, Lenoir G. Low bone mineral density In young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 May 1;175(9):951-7.
- [21] King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J*. 2005;25:54-61.
- [22] Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax*. 2007; 62:650-1.
- [23] Thomas C, Mitchell P, O'Rourke P, Wainwright C. Quality-of-life in children and adolescents with cystic fibrosis managed in both regional outreach and cystic fibrosis center settings in Queensland. *J Pediatr*. 2006 Apr;148(4):508-516.
- [24] Hegarty M, Macdonald J, Watter P, Wilson C. Quality of life in young people with cystic fibrosis: effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. *Child Care Health Dev*. 2009 Jul;35(4):462-8.
- [25] Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2008;9:220-232.
- [26] Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2347-54.