

REVISÃO: DOENÇA ÓSSEA DA FIBROSE CÍSTICA E VITAMINA D

RESUMO

Para além da doença pulmonar, a Fibrose Cística (FC) apresenta um amplo espectro de complicações, das quais muitas se desenvolvem à medida que os pacientes conquistam maior longevidade. O manejo de complicações secundárias à FC é importante para manter a saúde e a qualidade de vida. Doença óssea da fibrose cística (DOFC) é uma complicação secundária que afeta muito a qualidade de vida de uma pessoa. O objetivo deste trabalho é tecer uma revisão da literatura acerca da DOFC e o papel da vitamina D na saúde óssea do paciente com FC. O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura obtida por meio de pesquisa de artigos científicos na Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO), *PubMed* e *Google Scholar*, no período de 2000 a 2020. Os descritores utilizados foram: vitamina D, deficiência de vitamina D, doença óssea da fibrose cística, cálcio e metabolismo ósseo; em português e inglês. Os resultados dos estudos escolhidos indicam que a má absorção de vitamina D, o inadequado estado nutricional, inatividade física, terapia com glicocorticoides e atraso na maturação puberal são cofatores no seu desenvolvimento da DOFC. Evidências sugerem que doses mais altas de suplementação em pacientes com FC podem melhorar a saúde óssea, visto que níveis insuficientes podem prejudicar a saúde óssea. Concluímos que a vitamina D tem um papel fundamental na manutenção óssea, podendo ser uma ferramenta no combate a DOFC.

Palavras-chave: Osteoporose, Osteopenia, Hipovitaminose D, Adolescente, CFTR

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento em Fibrose Cística (FC) percorre, desde as primeiras descobertas após sua descrição, um caminho caracterizado por importantes transformações. Décadas atrás, poucos eram os pacientes corretamente diagnosticados com FC e menor ainda era o número dos que chegavam a idade adulta. Atualmente a FC é uma doença amplamente estudada, com um expressivo aumento em sua taxa de sobrevivência (LUDWIG NETO, 2008; CORRIVEAU; SYKES; STEPHENSON, 2018).

Para além da doença pulmonar a FC apresenta um amplo espectro de complicações capazes de afetar o funcionamento de diferentes sistemas de órgãos e que podem ser o resultado direto do mau funcionamento da proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). À medida que a doença passou a ser melhor tratada e os pacientes conquistaram maior longevidade e muitos desses distúrbios se desenvolveram. O bom manejo de complicações secundárias à FC é importante para manter a saúde e a qualidade de vida de um indivíduo. Doença óssea, diabetes e depressão são exemplos dessas complicações secundárias que afetam a qualidade de vida de uma pessoa (CFF, 2014).

O objetivo deste trabalho é tecer uma revisão da literatura acerca da Doença Óssea da Fibrose Cística e o papel da vitamina D na saúde óssea do paciente com Fibrose Cística.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura obtida pela pesquisa de artigos científicos na Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO), *PubMed* e *Google Scholar* no período de 2000 até 2020. Os critérios utilizados para a escolha dos artigos foram a qualidade do trabalho e a abordagem do tema de interesse. A pesquisa nos bancos de dados realizou-se por intermédio de busca guiada com os termos: vitamina D, deficiência de vitamina D, doença óssea da fibrose cística, cálcio e metabolismo ósseo; em português e inglês. Os resultados e discussão são apresentados a seguir estruturados em subtópicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 METABOLISMO ÓSSEO

Cerca de 20% da massa corporal dos adultos é constituída por ossos que formam o esqueleto. Este tecido rígido, clinicamente dinâmico e maleável, está funcionalmente associado à sustentação de tecidos moles, proteção anatômica do sistema nervoso central e caixa torácica, armazenamento de íons e, junto à musculatura estriada, forma o sistema musculoesquelético, dando estrutura funcional para a execução de movimentos voluntários e aplicação da forma muscular (MOTA *et al.*, 2008).

O cálcio (Ca) é o principal mineral dentre os componentes minerais do osso e sua absorção dietética acontece no intestino, sendo a maior parte absorvida no jejuno devido ao seu maior comprimento total. A absorção intestinal ativa de Ca é primariamente regulada pela 1,25-dihidroxitamina D (1,25OH²D). Outros hormônios também podem influenciar esta absorção, aumentando-a (paratormônio – PTH, hormônio do crescimento – GH) ou diminuindo-a (glicocorticóides, excesso de hormônios tireoidianos e possivelmente calcitonina), via interação com a conversão renal de 25-hidroxitamina D (25OHD) à 1,25OH²D, ou com o efeito da 1,25OH²D sobre o intestino, ou ainda por uma ação hormonal direta. O Ca e o fósforo (P) absorvidos participam da manutenção da absorção do Ca, devido aos efeitos do Ca sérico sobre a secreção do PTH e aos efeitos do P e PTH séricos sobre a produção renal de 1,25OH²D (BUZINARO; ALMEIDA; MAZETO, 2006).

O esqueleto humano é mineralizado de forma mais ampla durante a adolescência, alcançando 8% do pico de incorporação de massa óssea anualmente, culminando, ao término desse faixa etária, 90% do pico de massa óssea total (OLIVEIRA; AZEVEDO, 2001). Sendo assim, a infância e adolescência do paciente com FC precisam ser acompanhadas, com respeito à atenção nutricional e ao condicionamento físico, uma vez que a constituição da massa óssea se dá, especialmente, nesse período (BRANDÃO; ARAÚJO in LUDWIG NETO, 2008).

3.2 DOENÇA ÓSSEA DA FIBROSE CÍSTICA

Descrita pela primeira vez em 1979, em um relato mostrando a associação de baixa densidade mineral óssea com a FC, a doença óssea relacionada a fibrose cística (DOFC) começou a ser estudada quando foi observada a prevalência de 44% de pessoas com FC com um conteúdo mineral ósseo (CMO) pelo menos 2 desvios padrões abaixo dos valores de CMO dos controles (MISCHLER et al., 1979). A baixa densidade óssea e as taxas aumentadas de fraturas passaram a ser reconhecidas como complicações da FC (CFF, 2003). A DOFC pode não estar intrinsecamente relacionada à mutação do gene CFTR, ocorrendo, assim, à medida que os pacientes envelhecem devido a outros fatores contribuintes (ARIS et al., 2005). Embora a patogênese da DOFC ainda não seja clara, a Figura 1 mostra fatores de risco que já foram identificados na FC relacionados à DOFC (BRAVO et al., 2018).

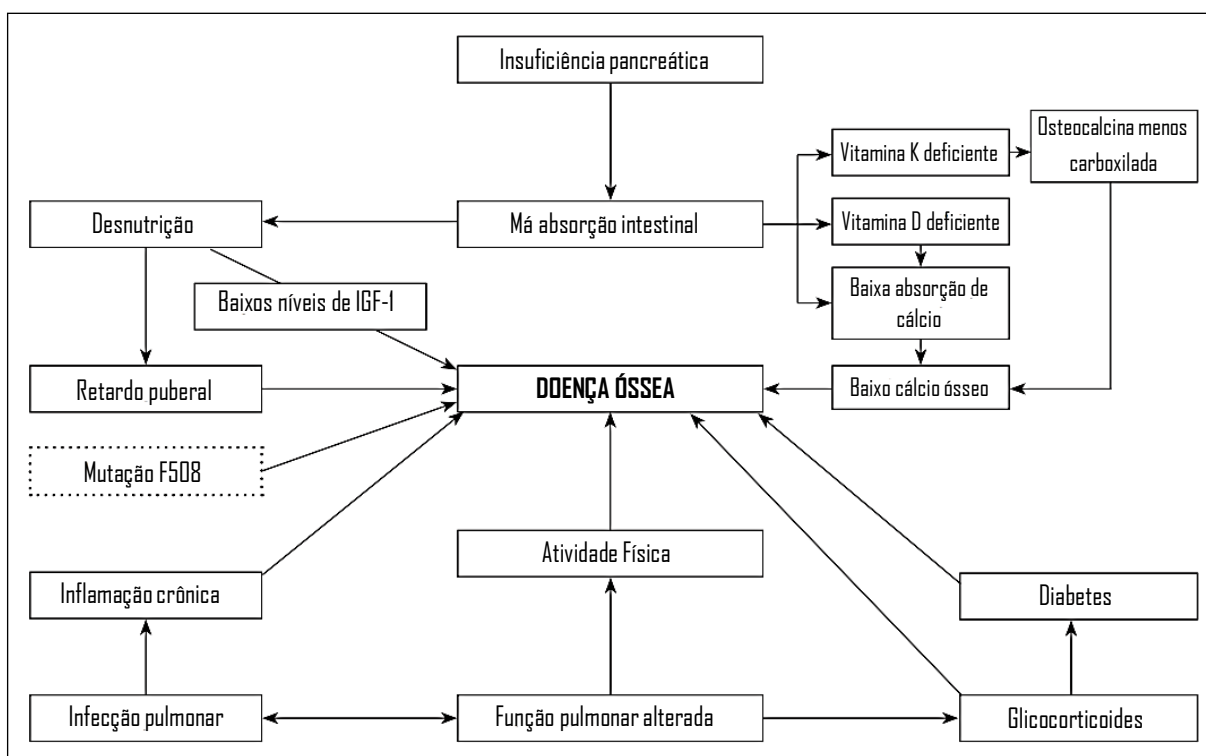


Figura 1: Fatores de risco associados ao desenvolvimento da DOFC.
FONTE: adaptado de BRAVO *et al.*, 2018.

A DOFC se apresenta como uma desordem multifatorial. A má absorção de vitamina D, o inadequado estado nutricional, inatividade física, terapia com glicocorticoides e atraso na maturação puberal ou hipogonadismo precoce são cofatores no seu desenvolvimento. Ainda, os níveis circulantes aumentados de citocinas inflamatórias provenientes da inflamação pulmonar crônica contribuem para a progressão do quadro da diminuição da formação óssea e o aumento da reabsorção óssea. Estes vários fatores influentes na diminuição da formação óssea osteoblástica, associada ao aumento da reabsorção óssea osteoclástica, caracterizam a DOFC

(STALVEY; CLINES, 2013; ARIS *et al.*, 2005). É comum em pacientes com FC com doença pulmonar terminal, particularmente em homens e pacientes com um baixo índice de massa corporal (IMC) a presença concomitante de DOFC (ROBINSON *et al.*, 2019).

Desde o relato de 1979 de Mischler e colaboradores inúmeros ensaios observaram, geralmente a partir da idade pós-púbere, menor massa óssea e maior frequência de fraturas nessa população de FC, com agravamento desse quadro na idade adulta (ARIS, 2005; BRANDÃO; ARAÚJO *apud* LUDWIG NETO, 2008).

Um estudo realizado com 26 pacientes de uma grande tribo árabe mostrou que a redução da densidade mineral óssea (DMO) ocorre em pacientes com FC que apresentam uma mutação leve do gene CFTR mesmo associada à função exócrina pancreática normal. Tais resultados sugerem que a função pulmonar e fatores relacionados, como os baixos níveis séricos de 25OHD, podem ser os principais determinantes da DMO na FC. Os autores do estudo ainda teceram recomendações no sentido de que todas as crianças e adultos com FC passem por uma avaliação da DMO e da composição corporal no início de sua vida, a fim de possibilitar atingir aqueles que precisam de tratamento preventivo (WAHAB *et al.*, 2014).

Realizado com 37 pacientes com FC de cinco e 18 anos de idade, um estudo chileno multicêntrico mostrou um score-Z de risco da DMO em 24,3% dos participantes, além de hipovitaminose D em 51% dos participantes e níveis baixos de massa livre de gordura (MLG) associado à baixa DMO. Seus achados indicam a necessidade de avaliação sistemática da composição corporal, aumentando a atividade física como parte do tratamento para melhorar a MLG e aumentar a ingestão de cálcio e vitamina D com o objetivo de sustentar uma DMO adequada em crianças e adolescentes com FC (BRAVO *et al.*, 2018).

A Declaração de Consenso: Guia para a Saúde e Doença Óssea na Fibrose Cística alerta cautela na interpretação da DMO, pois o tamanho pequeno dos ossos e atraso na maturação (idade óssea) pode contribuir como artefatos redutores dos resultados e necessitar de correções (ARIS *et al.*, 2005).

3.3 VITAMINA D

Embora seja denominada vitamina, um número significativo de pesquisadores tem sugerido que conceitualmente se trata de um pré-hormônio. Juntamente com o paratormônio (PTH), atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo (MAEDA *et al.*, 2014).

A alimentação é fonte complementar para obtenção da vitamina D, estando presente em quantidades significativas apenas em alguns alimentos. Suas maiores concentrações são

encontradas em óleos de fígado de peixes, seguidos pela carne dos mesmos. Em concentração menor e variável, encontrada também em leites, queijos, manteigas, nata, gema de ovo, carnes e fígado (GARCIA; MARTINI, 2010).

A vitamina D desempenha um papel crítico na saúde óssea, aumentando a absorção intestinal de cálcio e regulando a renovação óssea. Um estudo com adolescentes e adultos jovens mostrou que indivíduos com FC tinham 25OHD sérica significativamente baixa. 76,9% dos pacientes com FC tinham níveis de 25OHD abaixo do ponto de corte sugerido pela Conferência de Consenso da Fundação de Fibrose Cística que é 30 ng/mL (WAHAB *et al.*, 2014). Evidências sugerem que doses mais altas de suplementação em pacientes com FC podem melhorar a saúde óssea (ROBERTSON; MACDONALD, 2010).

Um estudo apresentou resultado de investigação dos valores de DMO de 108 adultos com FC e evidenciou que, dentre os fatores de risco mais comuns para perda óssea, a deficiência de vitamina D foi encontrada em 89% dos participantes (WAHAB; SOLIMAN; RAHMAN, 2009). A monitorização frequente do status da vitamina D em pacientes com FC pode ser justificada, visto que durante a adolescência o ganho de conteúdo mineral ósseo é aumentado (OLIVEIRA; AZEVEDO, 2001), podendo a vitamina D auxiliar este mecanismo metabólico e possivelmente diminuir a prevalência e a gravidade da doença óssea na idade adulta.

Quando necessário, os pacientes devem receber suplementação com a vitamina D. A recomendação atual é a obtenção de níveis de 25OHD entre 30-60 ng/ml (75-150 nmol/l), o que pode ser alcançado com a prescrição de ergocalciferol (vitamina D₂), preferido pelo custo e segurança, na dose de 400 IU e 800 IU para lactentes e crianças maiores de 1 ano, respectivamente. Doses de até 12.000 IU para menores de 5 anos e 50.000 para pacientes de 5 anos ou mais podem ser necessárias semanalmente ou 2 vezes por semana para alcançar o nível ideal da 25OHD. Caso não se alcance os resultados através da suplementação agressiva com o ergocalciferol, análogos da vitamina D mais polares (calcifediol, calcitriol) ou fototerapia devem ser considerados (BRANDÃO; ARAÚJO *apud* LUDWIG NETO, 2008).

4. CONCLUSÕES

Concluimos que a vitamina D tem um papel fundamental na manutenção óssea, podendo ser uma ferramenta importante no combate a DOFC. O aumento da ingestão de vitamina D, assim como a manutenção dos níveis séricos e o controle de outros fatores de risco modificáveis, como atividade física e estado nutricional, podem ajudar a prevenir e controlar o avanço da Doença Óssea relacionada a Fibrose Cística.

5. REFERÊNCIAS

- ARIS, R. M. et al. Consensus Statement: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. **J Clin Endocr Metabol**, v. 90, n. 3, p. 1888-1896, 2005.
- BRANDÃO; ARAÚJO, Cap. XV: Processos Músculo-Esqueléticos. In: LUDWIG NETO, N. et al **Fibrose cística enfoque multidisciplinar** / Secretaria de Estado da Saúde; Coordenação geral Norberto Ludwig Neto - Florianópolis. 688 p. 2008.
- BRAVO, M. P. et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. **Nutr Hosp**, v. 35, n. 4, p. 789-785, 2018.
- BUZINARO, E. F.; ALMEIDA, R. N. A.; MAZETO, G. M. F. S. Biodisponibilidade do cálcio dietético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 5, p. 852-861, 2006.
- CFF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. **2002 Annual data report to the Center Directors**. Bethesda, Maryland. ©2003 Cystic Fibrosis Foundation.
- CFF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. **2013 Annual data report to the Center Directors**. Bethesda, Maryland. ©2014 Cystic Fibrosis Foundation.
- CORRIVEAU, S.; SYKES, J; STEPHENSON, A. L. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 6, p. 574-578, ago. 2018.
- GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamin D and Cardiovascular Disease. **Nutrients**. v. 2, n. 4, p. 426-437, 2010.
- MAEDA, S. S. et al. Recomendações da SBEM para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.
- MISCHLER, E. H. et al. Desmineralização na fibrose cística detectada pela absorciometria direta de fótons. **Am J Dis Child**, v. 133, n. 6, p. 632-635, 1979.
- MOTA, N. L. *et al.* Embriologia e histofisiologia do tecido ósseo: revisão de literatura e bases histofisiológicas das principais doenças ósseas metabólicas. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juíz de Fora, v. 27, n. 1/2, p. 27-32, 2008.
- OLIVEIRA, S.; AZEVEDO, E. (Eds): **Reumatologia Pediátrica**. 2 ed., cap. 23, p. 401-405. 2001.
- ROBERTSON, J.; MACDONALD. K. Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis. **British Journal of Nursing**, v. 19, n. 10, p. 636-639. 2010.
- ROBINSON, C. A. et al. Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease. **J. bras. pneumol.**, v. 45, n. 1, e20170280, 2019.
- STALVEY, M. S.; CLINES, G. A. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 20, n. 6, p. 547-552, 2013.
- WAHAB, A. A. et al. Bone Mineral Density in Cystic Fibrosis Patients with the CFTR I1234V Mutation in a Large Kindred Family Is Associated with Pancreatic Sufficiency. **International Journal of Rheumatology**, v. 2014, ID 465395, pp. 6, 2014.
- WAHAB, A.; SOLIMAN, A.; RAHMAN, M. Growth parameters and calcium homeostasis in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. **Annals of Saudi Medicine**, v. 29, n. 6, p. 487-8. 2009.