

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Estado nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Quística

Luciana Quitéria de Moura Santana

Orientadora: Professora Doutora Ana Catarina Moreira.

Coorientadora: Doutora Mónica Pitta Grós Dias.

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre
em Nutrição Clínica

2024

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Estado nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Quística

Luciana Quitéria de Moura Santana

Orientadora: Professora Doutora Ana Catarina Moreira.

Coorientadora: Doutora Mónica Pitta Grós Dias.

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre
em Nutrição Clínica

2024

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião a 21 de março de 2023.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus por me guiar ao longo desse período, por me conceder forças quando mais precisei e colocar as pessoas certas no meu caminho durante esse percurso académico.

Aos meus pais, por apoiar os meus estudos, pelo suporte emocional e encorajamento para que eu desse o meu melhor em cada momento. À minha irmã, Bianca, pelas experiências e conselhos repassados.

À Professora Doutora Ana Catarina Moreira por ter aceitado ser minha orientadora, pela sua disponibilidade e prontidão em sanar minhas dúvidas e sua participação crucial durante todo o processo de elaboração da dissertação.

À Doutora Mónica Pitta Grós Dias por possibilitar a elaboração dessa dissertação.

A todas as crianças e adolescentes que participaram do estudo e os seus representantes legais que foram colaborativos e recetivos durante a recolha de dados.

A toda equipa que teve contacto no serviço de nutrição no Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar Lisboa Central, pelo auxílio e proatividade durante toda a recolha de dados, especialmente, à Elisabete Dionísio e Catarina Cruz.

Ao Corpo Docente do Mestrado de Nutrição Clínica da Faculdade de Medicina de Lisboa e Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa por todo conhecimento enriquecedor passado ao longo do Mestrado.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AI – Ingestão Adequada

AMPc – Monofosfato de adenosina cíclica

AND – Academia de Nutrição e Dietética

CFF – Fundação de Fibrose Quística

CFTR – Regulador de Condutância Transmembranar de Fibrose Quística

CRISPR – Repetições Palindrômicas Curtas Espaçadas Regularmente Agrupadas

DHFQ – Doença Hepática relacionada à Fibrose Quística

DMFQ – Diabetes Mellitus relacionada à Fibrose Quística

DMO – Densidade Mineral Óssea

DOFQ – Doença Óssea relacionada a Fibrose Quística

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

DRI – Ingestão Dietética de Referência

ECFS – *European Cystic Fibrosis Society*

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

ENaC – Canal de sódio epitelial

ESPEN – *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*

ESPGHAN – *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos

FQ – Fibrose Quística

FVC – Capacidade vital forçada

HbA1c – Hemoglobina glicada

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IMC – Índice de Massa Corporal

IMG – Índice de Massa Gorda

IMLG – Índice de Massa Livre de Gordura

INR – Razão normalizada internacional

IP – Insuficiência Pancreática

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*

IPE – Insuficiência Pancreática Exócrina

MG – Massa Gorda

NMD – Decaimento de mRNA non-sense

PCSE – Prega Cutânea Subescapular

PCT – Prega Cutânea Tricipital

PERT – Terapia de Reposição de Enzimas Pancreáticas

ppFEV1 – Volume expiratório forçado previsto em percentagem em 1 segundo

PTC – Códon de parada prematura

QoL – Qualidade de vida

RDA – Quota Dietética Recomendada

rhDNase – Desoxirribonuclease humana recombinante

SIBO – Supercrescimento bacteriano do intestino delgado

TMR – Treinamento Muscular Respiratório

TP – Tempo de Protrombina

UL – Nível de ingestão máximo tolerável

RESUMO

Introdução: A Fibrose Quística (FQ) é a doença hereditária autossómica com risco de vida mais comum na Europa onde atualmente mais de 44.000 casos estão registados. É fortemente associada a um aumento das necessidades de energia e nutrientes e existe uma forte associação entre o estado nutricional e os resultados clínicos. Assim, o presente estudo tem por objetivo, numa amostra em crianças e adolescentes com FQ, avaliar o estado nutricional e a adequação da ingestão nutricional comparando com as necessidades nutricionais preconizadas para a idade e situação clínica.

Materiais e métodos: Estudo observacional, transversal e analítico. Foram recolhidos peso, altura, perímetro da cintura, prega cutânea tricipital (PCT) e prega cutânea subescapular (PCSE). Foram calculadas e classificadas razão cintura/altura, PCT, percentagem de massa gorda (MG), Índice de Massa Gorda (IMG) e Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG), e calculados z-scores. Foi recolhido e posteriormente quantificado o registo alimentar de 3 dias e também recolhidos dados demográficos, clínicos e bioquímicos, e foi aplicado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ).

Resultados: Na classificação do z-score de Índice de Massa Corporal (IMC), 75% da amostra apresentava-se em eutrofia, já pela classificação do z-score peso/idade todos os analisados apresentaram-se com peso adequado para a idade e no z-score estatura/idade, 95% apresentaram-se com estatura adequada. Ao classificar a PCT, 45% da amostra encontrava-se abaixo e 55% acima do percentil 50 enquanto na classificação da MG, apresentaram valores adequados e pelo IMG apresentaram-se 35% acima ou igual ao z-score 0 enquanto o IMLG mostrou 60% acima ou igual ao z-score 0. Foi encontrada uma correlação entre o FEV1 (L) e o IMC, e outras correlações significativas. No que toca à ingestão de energia, com base nas guidelines europeias, 25% dos utentes estavam dentro da recomendação, enquanto pelas guidelines americanas, 55% estavam de acordo.

Conclusão: Este estudo concluiu que na avaliação do estado nutricional do utente é preferível a utilização de IMC, porém também se deve avaliar a MLG e MG do indivíduo com FQ, visto que estes parâmetros podem estar alterados e serem mascarados com um IMC adequado. De reforçar que mesmo com IMC adequado, poderemos estar na presença de *stunting*, pelo que a altura/comprimento para a idade deve igualmente ser um parâmetro a valorizar. Também pode-se concluir o desafio que é se manter dentro dos valores recomendados pelas guidelines.

Palavras-chave: Fibrose Quística, Pediatria, Estado Nutricional, Ingestão Nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is the most common life-threatening autosomal hereditary disease in Europe where currently more than 44.000 cases are registered. It is strongly associated with an increased energy and nutrient requirements and there is a strong association between nutritional status and clinical outcomes. Therefore, the present study aims, in a sample of children and adolescents with CF, to evaluate the nutritional status and adequacy of nutritional intake comparing to preconized nutritional requirements for the age and clinical situation.

Materials and methods: Observational, cross-sectional, and analytical study. Weight, height, waist circumference, tricipital skinfold thickness (TSFT) and subscapular skinfold thickness (SSFT) were collected. Waist/height ratio, TSFT, percentage of fat mass (FM), Fat Mass Index (FMI) and Fat Free Mass Index (FFMI) were calculated and classified, and z-scores were calculated. A 3-day food record was collected and subsequently quantified, as well as demographic, clinical, and biochemical data, and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was applied.

Results: In the Body Mass Index (BMI) z-score classification, 75% of the sample was eutrophic and in the weight/age z-score classification, all those analyzed presented themselves with adequate weight for their age and in the height/age z-score, 95% showed adequate height. When classifying the TSFT, 45% of the sample was below and 55% above the 50th percentile while in the FM classification, they presented adequate values and by the FMI they were 35% above or equal to z-score 0 while FFMI showed 60% above or equal to z-score 0. A correlation was found between FEV1 (L) and BMI, and other significant correlations. Regarding energy intake, based on the European guidelines, 25% of the patients were within the recommendation, while according to American guidelines, 55% were in accordance.

Conclusion: This study concluded that when evaluating the nutritional status of the patient, it is preferable to use BMI, however, the FFM and FM of the individual with CF must also be assessed, as these parameters may be altered and masked with an adequate BMI. It should be noted that even with adequate BMI, we may be in the presence of stunting, so height/length for age should also be a parameter to be valued. It can also be concluded that it is a challenge to remain within the values recommended by the guidelines.

Keywords: Cystic Fibrosis, Pediatrics, Nutritional Status, Nutritional Intake.

ÍNDICE

I. Fundamentação Teórica.....	12
1. Fibrose Quística	12
1.1. Fisiopatologia.....	12
1.2. Intervenção terapêutica	17
1.2.1. Terapêutica farmacológica: clássica e novos fármacos.....	18
1.2.2. Cinesioterapia.....	25
1.2.3. Terapia nutricional	26
1.3. Estado nutricional e progressão da doença	35
2. Avaliação nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Quística	37
2.1. Avaliação do estado nutricional	38
2.2. Avaliação antropométrica	38
2.3. Avaliação clínica	41
2.4. Avaliação bioquímica.....	41
2.5. Avaliação da ingestão alimentar	44
II. Investigação	45
1. Objetivos	45
1.1. Objetivos gerais.....	45
1.1.1. Objetivos específicos	45
2. Materiais e métodos	45
2.1. Amostra do estudo.....	45
2.2. Metodologia	46
2.3. Considerações éticas	48
3. Resultados.....	48
3.1. Característica da amostra	48
3.2. Estado nutricional da amostra	51
3.3. Ingestão nutricional da amostra.....	54
4. Discussão	57
5. Conclusão	64
6. Referências bibliográficas.....	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da amostra do estudo.....	49
Tabela 2: Características do estado nutricional da amostra do estudo.....	52
Tabela 3: Classificação da prega cutânea tricípital, da massa gorda, do índice de massa gorda e do índice de massa livre de gordura na amostra do estudo	53
Tabela 4: Correlações do estado nutricional do estudo.....	54
Tabela 5: Média da ingestão nutricional dos micronutrientes baseado no registo alimentar de 3 dias dos utentes do estudo	54
Tabela 6: Média da ingestão nutricional dos macro e micronutrientes baseado no registo alimentar de 3 dias com a amostra dividida por crianças e adolescentes do estudo	56

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Percentagem de utentes que estão abaixo ou adequado aos valores de Ingestão Adequada (AI) ou Quota Dietética Recomendada (RDA) ou acima do Nível de Ingestão Máximo Tolerável* (UL) para os nutrientes supracitados nesse estudo, 2023..... 55

Gráfico 2: Percentagem de utentes abaixo das recomendações de macro e micronutrientes divididos por crianças (n° = 12) e adolescentes (n° = 8), 2023..... 57

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A – Escala visual analógica de apetite 73

I. Fundamentação Teórica

1. Fibrose Quística

A Fibrose Quística (FQ) é a doença genética mais comum nas populações caucasianas e atualmente afeta mais de 100.000 indivíduos em todo o mundo. Foi descrita pela primeira vez na década de 1930 em estudos de autópsia mostrando cistos e fibrose do pâncreas em lactentes desnutridos.¹

Os registos de utentes com Fibrose Quística na Europa e nos Estados Unidos incluem 82.000 pessoas diagnosticadas com FQ. A FQ tem sido diagnosticada com frequências aumentadas particularmente na Ásia e na África nos últimos anos. Devido à herança autossómica recessiva, porções significativas da população mundial (cerca de 10 milhões nos Estados Unidos) são portadores assintomáticos de mutações no Regulador de Condutância Transmembranar de Fibrose Quística (CFTR) causador da doença.²

Globalmente, cerca de 1.000 casos de FQ são diagnosticados a cada ano, com mais de 75% dos utentes com FQ diagnosticados até aos 2 anos de idade e uma idade média de diagnóstico de cerca de 3 anos de idade.³

A mutação causadora de doença mais comum em indivíduos com FQ de ascendência europeia é a Phe508del (F508del, deleção da fenilalanina na posição 508 da proteína).² A FQ é a doença hereditária autossómica com risco de vida mais comum na Europa onde atualmente mais de 44.000 casos estão registados.⁴ Em Portugal, a taxa de prevalência é 1:7,963 dos recém-nascidos e a expectativa de vida é cerca de 40 anos.⁵

1.1. Fisiopatologia

A Fibrose Quística (FQ), doença monogénica transmitida em padrão autossómico recessivo, é multissistémica e crónica e origina-se como uma consequência de mudanças patogénicas no gene CFTR localizado no braço longo do cromossomo 7 que codifica a proteína CFTR.⁶ A proteína CFTR está normalmente situada na membrana plasmática apical das células epiteliais que revestem os pulmões, o sistema gastrointestinal e o pâncreas. É um canal aniónico dependente de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), a qual predominantemente transporta aniões de cloreto e bicarbonato. É também conhecida por modular outros canais iónicos, incluindo o canal de sódio epitelial (ENaC).⁷

As mutações podem causar uma variedade de anormalidades na proteína CFTR. Para conceituar e desenvolver terapias direcionadas para as numerosas variantes genéticas descritas até agora, foram classificadas as mutações causadoras de doença em seis categorias.²

A classe I inclui mutações de *frameshift*, *splicing* e *non-sense* que resultam em mRNA incompleto ou ausente e nenhuma síntese de proteína CFTR funcional. A classe IA inclui grandes mutações de deleção sem síntese de mRNA. A classe IB inclui principalmente mutações *non-sense*, resultando em um códon de terminação prematura e na produção de mRNA instável. O mRNA anormal é rapidamente reconhecido e eliminado pelo sistema de vigilância de decaimento de mRNA non-sense (NMD).⁸

Como resultado, as mutações de classe I causam níveis de proteína CFTR total severamente reduzidos e são tipicamente associados com doença severa.²

As mutações de classe II incluem a variante comum F508del e representam a maior porção dos casos clínicos. Essas mutações de processamento causam mal dobramento da proteína CFTR, o que, por sua vez, leva à uma eliminação dos produtos anormais no retículo endoplasmático durante o processamento celular normal e baixas quantidades de proteína CFTR madura sendo transportadas para a superfície celular. Além disso, as mutações de classe II provavelmente causam anormalidades de dobramento adicionais que diminuem a função de qualquer proteína que seja transportada com sucesso para a membrana celular.²

As mutações de classe III são denominadas mutações de *gating*, as quais causam transporte iônico ineficaz devido a anormalidades na regulação dos poros do canal CFTR. Essas mutações tipicamente permitem quantidades suficientes de proteína CFTR na superfície celular.²

As mutações de classe IV são denominadas mutações de condução, com condutância reduzida através do canal iônico. Como as mutações de classe III, elas resultam em diminuição do transporte de íons através do canal, apesar da proteína de superfície total está preservada.²

As mutações de classe V alteram regiões promotoras ou locais de *splicing* e, portanto, resultam na diminuição da proteína total na superfície celular.²

As mutações de classe VI levam a instabilidade da proteína CFTR madura na superfície celular, resultando em aumento da renovação da proteína funcional e diminuição do transporte total de íons na célula. Embora esse sistema de classificação descreva as amplas categorias de defeitos genéticos, evidências mais recentes sugerem que muitas mutações exibem características de mais de uma classe.²

Resumidamente, mutações de classe I: defeito na produção de proteína; mutações de classe II: defeito no processamento da proteína; mutações de classe III: defeito na regulação; mutações de classe IV: defeito na condução; mutações de classe V: redução das quantidades de proteína CFTR funcional; mutações de classe VI: diminuição da estabilidade do CFTR.³

Em geral, mutações nas classes I a III causam doença mais grave do que aquelas nas classes IV a VI. No entanto, as manifestações clínicas da FQ causadas por qualquer combinação particular de mutações podem variar, talvez devido aos efeitos dos modificadores de genes.³

Como a disfunção dessa proteína causa alteração no transporte de iões na membrana apical das células epiteliais em diferentes órgãos,⁶ afeta muitos sistemas orgânicos, incluindo pulmonar, pancreático, hepático, intestinal, reprodutivo e outros.⁹

Alterações respiratórias podem ser encontradas em 80% dos lactentes e pré-escolares. Em crianças com menos de um ano de idade, a tosse seca e repetitiva é frequente. Além disso, taquipneia persistente, um discreto aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, diminuição da expansão do tórax superior, retração intercostal persistente e obstrução brônquica podem ser observados. As crianças mais velhas podem apresentar obstrução brônquica e tosse com secreções mucosas purulentas como sintomas constantes.⁶

Embora possa variar, a infecção transitória das vias aéreas com bactéria patogénica ocorre geralmente no início da vida. Anos após o diagnóstico de FQ, a infecção crónica das vias aéreas por *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* geralmente estabelece-se e é frequentemente detetada em evidência radiográfica de bronquiectasia. Em adição disso, as vias aéreas dos utentes com FQ podem ser colonizadas ou infetadas por outras espécies de microrganismos patogénicos, incluindo *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, complexo de *Burkholderia cepacia*, microbactérias não tuberculosas (especialmente o complexo de *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*), e o fungo filamentoso, *Aspergillus fumigatus*.³

A colonização contínua das vias aéreas e a infecção por bactérias (especialmente *P. aeruginosa*) podem aumentar a resposta inflamatória ao desencadear os neutrófilos para liberarem grandes quantidades de DNA e proteínas da matriz dentro das vias aéreas. Essas substâncias, juntamente com as funções de desobstrução das vias aéreas prejudicadas induzidas pela FQ e a inflamação crónica, aumentam a viscosidade do muco das vias aéreas.³

A doença sinusal também está presente na maioria dos utentes e manifesta-se como congestão nasal crónica, dor de cabeça, tosse, secreção nasal posterior crónica e distúrbios do sono. As secreções respiratórias obstruem as vias aéreas e promovem infecção, levando à destruição do tecido e, eventualmente, bronquiectasia. Devido à predisposição à infecção pulmonar, foi descoberta uma relação com o aumento da taxa respiratória, apetite reduzido e aumento de gasto energético às custas do catabolismo inflamatório.⁶

Embora as condições pulmonares sejam a principal causa de morbimortalidade, as complicações gastrointestinais são muito frequentes e têm grande impacto na qualidade de vida das pessoas com FQ.¹⁰

A insuficiência pancreática (IP) leva a esteatorreia, distensão e/ou desconforto abdominal, flatulência, obstipação e baixo ganho de peso.⁴ Aproximadamente 85% dos utentes desenvolvem IP entre 1-2 anos de idade.⁶ O tratamento consiste em terapia de reposição de enzimas pancreáticas (PERT), dieta hipercalórica e suplementação com vitaminas lipossolúveis.⁴

Os lactentes com insuficiência pancreática grave não tratada ocasionalmente apresentam-se com edema, hipoproteinemia, perda de eletrólitos, e anemia devido à má absorção de macro e micronutrientes. Alguns utentes também podem apresentar-se com sintomas causados por deficiências das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. A deficiência de vitamina K pode apresentar-se como uma coagulopatia e a deficiência de vitamina D como raquitismo.³

Os defeitos contínuos nas funções de secreção pancreática ductular e acinar levam a dano pancreático progressivo que pode desencadear uma pancreatite aguda ou recorrente. Além disso, utentes com insuficiência pancreática exócrina frequentemente desenvolvem disfunção do pâncreas endócrino, levando à intolerância à glicose e Diabetes Mellitus relacionada a Fibrose Quística (DMFQ).³

Uma comorbidade *major* que tem implicações clínicas significativas é a DMFQ, que afeta aproximadamente um terço dos utentes com FQ com idade superior a 18 anos. Embora a deficiência de insulina seja pensada por ser a causa principal de DMFQ, a resistência à insulina ocorre, como na Diabetes tipo 2, particularmente quando as anormalidades da glicose são graves e os utentes são mais velhos.⁷

A prevalência de DMFQ aumenta com a idade e está presente em 2% das crianças, 19% dos adolescentes e 40-50% dos adultos. De acordo com o Registo de Pacientes da Fundação Europeia para Fibrose Quística, a prevalência de DMFQ em 2015 foi de 0,8% em utentes com menos de 10 anos; 9,7% entre 10 e 19 anos; 24,1% entre 20 e 29 anos; e 32,7% em indivíduos com idade ≥ 30 anos.¹¹ Já a doença hepatobiliar tem prevalência de 10-15%, com pico de início na pré-adolescência.⁶

A Doença Hepática relacionada à Fibrose Quística (DHFQ) compreende uma ampla coleção de patologias, incluindo colelitíase, colangite, esteatose hepática e cirrose. Definir a DHFQ é complicado pela compreensão incompleta da fisiopatologia e ausência de um teste diagnóstico confiável e não invasivo para essa doença.¹²

A Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica e Nutrição (ESPGHAN) propôs um critério de diagnóstico de DHFQ com, pelo menos, duas das seguintes variáveis: (1) hepatomegalia ou esplenomegalia; (2) enzimas hepáticas persistentemente elevadas sem outras causas identificadas (> 12 meses, pelo menos, três exames laboratoriais consecutivos); (3) achados ultrassonográficos hepáticos anormais; e (4) histopatologia hepática anormal, se indicado.¹³

Classicamente, a ausência do Regulador de Condutância Transmembranar de Fibrose Quística (CFTR) no epitélio do ducto biliar foi considerada a causa da estase biliar e inflamação periportal irregular e fibrose, que em alguns casos progride a cirrose. Essa teoria é consistente com o entendimento atual de que o CFTR é altamente expresso nos ductos biliares e não expresso nos hepatócitos.¹²

Os fatores de risco para a DHFQ incluem sexo masculino, presença de duas mutações graves (perda de função do CFTR), presença do alelo SERPINA 1Z, insuficiência pancreática exócrina, e DMFQ. A prevalência dessa doença varia de < 5% a 68%, dependendo dos critérios diagnósticos usados. A incidência de DHFQ grave é de 5 a 10% na comunidade pediátrica.¹³

Os utentes com DHFQ, especialmente aqueles com o fenótipo grave, correm risco de malnutrição significativa, deficiências de micronutrientes e pior função pulmonar. As causas subjacentes são complexas, incluindo, mas não se limitando, a má ingestão associada com anorexia, atraso do esvaziamento gástrico, e saciedade precoce por distensão abdominal (ascite, organomegalia); aumento do gasto energético; e má digestão/má absorção.¹³ Em estudos pediátricos, a DHFQ está associada a baixo crescimento linear e a baixo peso.¹²

Além disso tudo, os utentes com FQ têm conteúdo mineral ósseo reduzido e taxas aumentadas de fraturas e cifoescoliose.³ A prevalência de baixa densidade mineral óssea (DMO) tem sido reportada em 20-38% das crianças e dos adultos com FQ e aumenta com a severidade da doença pulmonar, mau estado nutricional e idade. Os fatores de risco para baixo acúmulo de massa óssea na FQ incluem deficiências de vitaminas e minerais, baixo peso corporal, inflamação crônica e infecção, crescimento prejudicado, hormônios esteroides sexuais reduzidos, DMFQ e uso de glicocorticoides sistêmicos prolongados.¹⁴

A osteoporose é o distúrbio ósseo predominante observado em pacientes com a DHFQ. O risco aumentado de Doença Óssea relacionada a Fibrose Quística (DOFQ) em pessoas com doença hepática é multifatorial e está associado com baixo Índice de Massa Corporal (IMC), deficiência do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), hipogonadismo, deficiências de vitaminas D e K.¹²

Apesar das diferenças entre os estudos, em animais e utentes com FQ, a diversidade da microbiota intestinal é geralmente diminuída. Além disso, bactérias potencialmente patogénicas, como aquelas usualmente associadas a infeções intestinais, são expandidas, enquanto bactérias potencialmente benéficas, como *Lactobacilli* e *Bifidobacteria*, são reduzidas. Em indivíduos com FQ, esta disbiose é estabelecida nas primeiras semanas de vida.¹⁵

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é significativamente mais comum em crianças com FQ, e os dados sugerem que lactentes com essa doença têm quatro vezes mais probabilidade de ter DRGE do que lactentes sem FQ. Pode ser um dos sintomas mais comuns e desafiadores de tratar nesses utentes, com algumas estimativas afirmando que até 80% desta população relata DRGE.¹³

O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) foi relatado em até 40% dos utentes com FQ. Estes apresentam um aumento da acidez das secreções intestinais e biliares devido à diminuição da secreção de bicarbonato por um pâncreas exócrino lesado e desregulação de sais no sistema biliar devido à presença de disfunção do CFTR nos colangiócitos. Adicionalmente, há uma lentidão da motilidade intestinal, obstrução por secreções intestinais espessadas, e redução da produção de ácido gástrico, todos os quais podem estar associados ao desenvolvimento de SIBO. Outro pensamento é que o SIBO na FQ é secundário à ingestão de bactérias, que estão aumentadas nesses utentes.¹³

Cerca de 10% a 20% dos recém-nascidos com FQ, apresentam íleo meconial caracterizado pela obstrução do intestino por mecónio, que é um fator de risco para mau prognóstico. O prolapso retal, o qual previamente era raramente detetado em crianças com FQ, tem sido detetado frequentemente nos últimos anos e parece estar associado à obstipação e/ou malnutrição.³

O CFTR também foi localizado no sistema cardiovascular com potenciais implicações resultantes de alterações microvasculares a alterações na função cardíaca. Indivíduos com FQ em geral apresentaram níveis elevados de triglicéridos e níveis mais baixos de colesterol quando comparados àqueles sem a doença. Estes indivíduos têm muitos fatores de risco teóricos para Doença Arterial Coronária e aterosclerose. Acredita-se que a inflamação seja uma promotora de aterosclerose, e os indivíduos com FQ têm ambas as inflamações sistêmica e específica do órgão.¹⁶

1.2. Intervenção terapêutica

Na última década, as possibilidades terapêuticas para a FQ cresceram de forma consistente, graças a um melhor conhecimento da estrutura e genómica do CFTR e da subsequente fisiopatologia que leva à doença.¹⁷ Dentro dessas descobertas, salienta-se o desenvolvimento de novos fármacos. No entanto, a terapêutica farmacológica clássica continua a ser utilizada na área clínica.

1.2.1. Terapêutica farmacológica: clássica e novos fármacos.

Clássica:

Os pilares do tratamento diário da FQ são a terapia de reposição de enzimas pancreáticas (PERT), terapias de desobstrução das vias aéreas, e tratamentos antimicrobianos.¹⁸

A PERT é necessária em 80-90% dos utentes com FQ.¹⁷ As enzimas pancreáticas (lipase, amilase e protease) precisam ser tomadas com todas as refeições em caso de insuficiência pancreática.¹⁸ O objetivo da PERT é compensar a produção inadequada de enzimas presente em pessoas com IP. No entanto, devido à obstrução do ducto pancreático, há também uma redução na secreção de bicarbonato, resultando em neutralização ácida mais lenta no duodeno e comprometendo a eficácia das enzimas pancreáticas.¹⁹

Devido à associação documentada entre o fenótipo e o genótipo pancreático, a PERT deve ser iniciada em utentes com duas mutações no CFTR conhecidas por causar IP. Independente da mutação no CFTR, a PERT deve ser iniciada também em caso de sinais ou sintomas inequívocos de má absorção, e em utentes com evidência laboratorial de IP, com elastase-1 fecal inferior a 200 g/g em fezes formadas, ou em menores de seis meses com coeficiente fecal de absorção de gordura inferior a 85%.¹⁷

As doses recomendadas da PERT nas últimas diretrizes da ESPEN-ESPGHAN (*European Society of Parenteral and Enteral Nutrition - European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) são consistentes com as recomendadas pela *American Cystic Fibrosis Foundation* e com as de outro consenso recente. Para crianças menores de 12 meses, recomenda-se 2.000-4.000 unidades de lipase por 120 ml de leite (leite materno ou fórmula padrão) ou 2.000 unidades por grama de lípidos da dieta; para crianças de um a quatro anos de idade, as doses de enzimas pancreáticas recomendadas são 2.000-4.000 unidades de lipase por grama de lípidos da dieta; crianças com mais de 4 anos podem receber 500 unidades de lipase por quilograma de peso corporal por refeição. A dose deve ser titulada gradualmente, com a dose diária máxima de 10.000 unidades de lipase por quilograma de peso

corporal por dia, ou 1.000-2.500 unidades por quilograma por refeição, ou 2.000-4.000 unidades por grama de lípidos ingeridos da dieta.¹⁷

O tratamento para a doença pulmonar da FQ inclui a administração de diluente de muco, desobstrução das vias aéreas e antibióticos.³ Nesse momento, a nebulização salina hipertônica e manitol formam a base para a hidratação das vias aéreas. A desoxirribonuclease humana recombinante (rhDNase), no entanto, continua a ser a intervenção farmacêutica mais importante na redução da viscosidade. Essas terapias são todas complementares à fisioterapia e exercícios (cinesioterapia).¹⁸

Notavelmente, a característica principal patológica das vias aéreas na FQ é a inflamação grave dos neutrófilos. Na prática clínica, a azitromicina é recomendada para todos os utentes com FQ com mais de 6 anos de idade com evidência clínica de inflamação das vias aéreas (por exemplo, tosse crônica) ou qualquer decréscimo de FEV1 (volume expiratório forçado previsto em percentagem em 1 segundo), independentemente do estado da infecção por *P. aeruginosa*.³

Um dos principais problemas no tratamento atual é a alta prevalência de infecções pulmonares por organismos patogênicos resistentes. O desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências para o tratamento antibiótico tornou-se mais crítico em relação à resistência aos antibióticos e desenvolvimento de novas terapias.¹⁸

Terapia moduladora:

Na última década, houve um enorme progresso e novos fármacos foram desenvolvidos com o potencial de alterar a expressão, a função e a estabilidade de proteínas CFTR defeituosas, os tão chamados moduladores da CFTR.²⁰ Desenvolvidos para melhorar substancialmente os resultados, como a função pulmonar e a nutrição, e que podem melhorar substancialmente a sobrevida.¹⁶

A descoberta de moduladores levou a uma mudança radical na abordagem terapêutica da FQ, porque esses fármacos corrigem a disfunção da proteína CFTR a nível celular e, portanto, têm a capacidade de prevenir o desenvolvimento de danos nos órgãos-alvo relacionados ao desequilíbrio de iões e fluídos.² A par do rastreio neonatal (disponível em Portugal desde 2013) e da terapêutica sintomática precoce e intensiva, esses novos fármacos com possíveis efeitos modificadores da doença esperam-se que possam contribuir para o aumento da esperança e qualidade de vida dos utentes com FQ.²⁰

Os moduladores CFTR são pequenas moléculas que se ligam as proteínas CFTR defeituosas e restauram parcialmente suas funções.¹ Estes incluem potencializadores, corretores, agentes de leitura, amplificadores e estabilizadores.²

Os potencializadores aumentam ou restauram a atividade do canal iônico e, assim, melhoram o transporte de cloreto e bicarbonato através da proteína CFTR. Esta classe de fármacos é particularmente eficaz para mutações de classe III e IV, onde o defeito primário da proteína está relacionado a desregulação do canal iônico. Por exemplo, o Ivacaftor.²

Os corretores se ligam à proteína CFTR imatura e auxiliam no dobramento, processamento e tráfego de proteínas para a membrana celular. Esta classe de fármacos tem até agora mostrado eficácia em mutações específicas, como a F508del. Por exemplo, o Lumacaftor, o Tezacaftor, o Elexacaftor.²

Os estabilizadores, os quais impedem a remoção e degradação do CFTR ancorando-o na membrana plasmática. Os agentes de leitura, os quais permitem a incorporação de um aminoácido externo no lugar da terminação prematura do códon de variantes de *splicing* durante o processo ribossômico de tradução, fazendo com que continue normal até o final da transcrição. Os amplificadores, os quais aumentam a expressão do mRNA CFTR e a biossíntese da proteína CFTR.¹⁷

Os fármacos que funcionam como potencializadores e/ou corretores estão agora disponíveis comercialmente com impacto na vida de pessoas com FQ, melhorando drasticamente os resultados clínicos.² Até o momento, quatro moduladores diferentes são usados na prática clínica – o potencializador Ivacaftor (Kalydeco®), a terapia de combinação com um potencializador e um corretor: Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®), Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi®) e a terapia tripla combinando dois corretores e um potencializador: Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Kaftrio®).²⁰

O Ivacaftor é o primeiro modulador que obteve aprovação de mercado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA)¹⁸ e pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA)² em 2012, especificamente para utentes com uma mutação *gating* G551D (classe III). O Ivacaftor aumenta a quantidade de tempo que o canal CFTR está aberto, melhorando o transporte de cloreto através do canal CFTR.¹⁸

Os ensaios clínicos iniciais demonstraram que o Ivacaftor foi eficaz na melhoria da função pulmonar desde a linha de base até à vigésima quarta semana com uma alteração superior a 10,6% no FEV1 previsto no grupo Ivacaftor em comparação com o placebo ($p < 0,001$). Outros resultados reportados foram uma melhora na qualidade de vida, bem como uma redução no número de exacerbações. O Ivacaftor também provou ser eficaz no ganho de peso tanto para utentes com doença pulmonar leve e espirometria normal quanto para aqueles com doença pulmonar grave ($FEV1 < 40\%$).²⁰

O fármaco foi bem tolerado em todos os ensaios clínicos e não levantou grandes preocupações quanto à segurança.²⁰ Mais tarde, o rótulo foi estendido para outras 38 mutações, que abrangem cerca de 4% dos utentes com FQ em todo o mundo. Em setembro de 2020, a EMA reduziu a idade mínima da sua utilização para 4 meses.¹⁸

Dados de longo prazo observados após 5,5 anos do Ivacaftor numa população G551D mostram um efeito sustentável em múltiplos níveis de resultados, incluindo função pulmonar. Há também evidência de que o tratamento com Ivacaftor tem um efeito positivo tanto na secreção de insulina em pessoas com tolerância alterada à glicose quanto na esteatose hepática em pessoas com DHFQ.¹⁸

Já para utentes homocigotos para a mutação F508del, a ausência de efeitos clínicos do Ivacaftor em monoterapia demonstra os defeitos pleiotrópicos dessa mutação e a necessidade de combinação de fármacos com diferentes mecanismos de ação para obter resgate mais eficiente dessa proteína mutante.²⁰

Os resultados promissores do Ivacaftor encorajaram o desenvolvimento dos corretores de CFTR Lumacaftor e Tezacaftor, usados em combinação com o Ivacaftor como alvo a F508del, a mutação da CFTR mais comum.¹

As duas terapias duplas Lumacaftor/Ivacaftor (Lum/Iva) e Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva) obtiveram autorização de comercialização em 2015 e 2018, respetivamente. As duas adições ao Ivacaftor são moduladores CFTR que funcionam como um corretor. Eles estabilizam a proteína CFTR e resgatam o tráfego intracelular para a superfície celular. O CFTR corrigido que atinge a superfície celular é então potencializado pelo Ivacaftor para melhorar ainda mais a função.¹⁸

Em janeiro de 2018, a EMA aprovou a combinação de Lumacaftor + Ivacaftor para o tratamento da FQ em utentes com pelo menos 6 anos de idade e homocigotos para a mutação F508del. Esta indicação foi alargada a quem tenha 2 anos de idade na Europa em janeiro de 2019.²⁰

O Orkambi tem efeitos favoráveis nas exacerbações pulmonares e hospitalizações e, consequentemente, na melhoria do ganho de peso e do IMC. Os mecanismos que levam a um melhor estado nutricional podem ser muito semelhantes aos observados nos estudos conduzidos para o Ivacaftor.¹⁷ Os efeitos clínicos do Lum/Iva são modestos com um aumento do ppFEV1 de 2,6% em um grupo homocigoto F508del e não são significativos em pessoas com apenas uma mutação F508del. Embora o Lum/Iva e o Tez/Iva tenham um mecanismo de trabalho comparável, o Tez/Iva mostra um resultado mais favorável em termos de eventos adversos pulmonares e perfil de interação medicamentosa. Enquanto o Lum/Iva está registado apenas

para utentes com FQ homozigotos F508del, o Tez/Iva também é aprovado para F508del com uma mutação de função residual adicional, a partir de 6 anos.¹⁸

Finalmente, o Elexacaftor, um corretor de última geração combinado com Tezacaftor e Ivacaftor, foi aprovado em 2020¹ pela EMA sob o nome comercial Kaftrio®. A FDA aprovou esta terapia tripla, da marca Trikafta®, em outubro de 2019.²⁰ Trikafta é o terceiro fármaco aprovado pelo FDA que auxilia nos defeitos causados pelo F508del.³ Aproximadamente 82% dos utentes com FQ são conhecidos por possuir a mutação F508del e, portanto, são elegíveis para receber esta terapia tripla.¹

Aqui, o composto aditivo Elexacaftor é, como o Tezacaftor, um corretor CFTR, mas liga-se supostamente a um sítio de proteína diferente. A combinação tripla tem sido a combinação mais potente até agora e mostra uma melhora espetacular em todos os resultados medidos.¹⁸ Notavelmente, esta terapia tripla foi eficaz em utentes nos quais regimes moduladores de CFTR anteriores foram ineficazes.¹⁷

Um grande estudo observacional prospetivo mostrou que utentes com FQ com o ppFEV1 abaixo de 40% que usam a terapia tríplice como parte de um “programa de uso temporário” também apresentaram ótima resposta com aumento médio do ppFEV1 de 15,1%. Embora as respostas em nível de grupo sejam impressionantes, ainda há uma ampla gama de respostas com a mudança do ppFEV1 variando de -2,5 a > 20%.¹⁸

O Trikafta® recentemente demonstrou um efeito inibitório nos níveis de seis ceramidas diferentes, causando características pró-inflamatórias e pró-apoptóticas em células epiteliais brônquicas da FQ, sugerindo o papel potencial dessa combinação tripla na modulação da hiperinflamação da FQ.²⁰

Em março de 2021, a EMA estendeu a aprovação, de acordo com a FDA, para utentes que carregam pelo menos uma mutação F508del. A FDA estendeu seu rótulo em dezembro de 2020 com uma lista adicional de 177 mutações raras e reduziu a idade de quando pode ser prescrito, em junho de 2021, para 6 anos. Infelizmente, nem todos os utentes com FQ podem se beneficiar desses fármacos moduladores altamente eficazes porque sua (rara) mutação não está listada para reembolso.¹⁸

Os moduladores de CFTR, como Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, podem aumentar o peso em utentes com FQ. Acredita-se que o mecanismo por trás desse ganho de peso seja multifatorial. A terapia pode melhorar o apetite, levando ao aumento da ingestão alimentar. A função da CFTR aprimorada pode levar a secreções de muco mais finas e melhorar a absorção de nutrientes. Além disso, a terapia deve ser administrada juntamente com alimentos com elevado teor de gordura alimentar, que por si só pode aumentar a ingestão energética. Os utentes

em terapia adequada podem ter função respiratória melhorada, o que pode se correlacionar com diminuição do gasto energético devido à diminuição do trabalho muscular respiratório. A terapia também foi associada à melhora da função exócrina pancreática, que teoricamente melhorará a absorção intestinal de nutrientes e, portanto, o estado nutricional.¹³

Novos fármacos:

Diferentes empresas farmacêuticas estão competindo no desenvolvimento de moduladores CFTR, e existem também moduladores com diferentes mecanismos de ação que entraram no mapa clínico. Atualmente, um ensaio de fase II é realizado com ELX-02, um composto de leitura, desenvolvido para utentes com FQ que carregam mutações *non-sense*. Dados pré-clínicos mostram melhorias encorajadoras na função CFTR medida em organoides de utentes com FQ carregando a G542X, a mutação *non-sense* mais prevalente.¹⁸

A terapia moduladora conferiu melhorias marcantes na função pulmonar, na nutrição, na qualidade de vida e nas exacerbações pulmonares que têm mudado a vida de muitas pessoas com FQ. No entanto, a terapia moduladora não se trata de uma cura. Por essa razão, e para melhorar a sobrevida e a vida diária daqueles que não beneficiam dos moduladores da CFTR, os investigadores estão a avaliar o potencial das terapias com ácido nucleico.²

Desde a descoberta do gene CFTR em 1989, várias tentativas de entregar uma cópia normal do gene não obtiveram sucesso. No entanto, com o desenvolvimento tecnológico, a comunidade tem esperança de que abordagens renovadas permitirão uma cura definitiva para todos com FQ.² E aqui que entram as terapias genéticas.

O desenvolvimento da terapia genética para a FQ tem sido desafiador, pois os vetores devem ter capacidade de carga suficiente, expressar um capsídeo com tropismo para a via aérea humana e ser de baixa imunogenicidade. Apesar de grandes desafios permanecerem, como uma entrega eficaz *in vivo* para as células apropriadas das vias aéreas, esses resultados aumentam as esperanças de um tratamento de dose única ao longo da vida para a doença pulmonar da FQ.⁸

As tecnologias voltadas para a entrega de mRNA a humanos rapidamente ganharam interesse nos campos terapêuticos e de vacinas. As nanopartículas compostas de lípidos ionizáveis, colesterol, fosfolípidos e glicol etileno foram desenvolvidas para fornecer mRNA usando desestabilização da membrana e escape endossomal enquanto evitam as defesas imunológicas do hospedeiro. A entrega bem-sucedida de mRNA e a produção da proteína CFTR funcional foram demonstradas em um modelo com roedores com FQ em que a aerossolização de nanopartículas carregando mRNA CFTR induziu a expressão de proteína CFTR suficiente para restaurar o efluxo de iodeto das células das vias aéreas na FQ até 55% do observado em camundongos saudáveis 3 dias após a transfecção. O nível de restauração

funcional de CFTR em camundongos com FQ tratados aproximou-se do alcançado pelo Ivacaftor.⁸

A Translate Bio está atualmente conduzindo um primeiro ensaio randomizado controlado por placebo de fase I/II em humanos com múltiplas doses crescentes para testar a segurança e a tolerabilidade das nanopartículas MRT5005 para fornecer mRNA de CFTR às vias aéreas em adultos com FQ⁸, onde mRNA normal codificado por CFTR é entregue aos pulmões por um dispositivo de nebulização. Essa terapia funcionaria para todas as pessoas com FQ, independentemente de sua mutação individual.¹⁸ A mudança no ppFEV1 será também avaliada como um desfecho secundário.⁸ A desvantagem desse tipo de terapia é que, por enquanto, a técnica só pode ser aplicada localmente nos pulmões devido à instabilidade do mRNA. Isso significa que essas pessoas ainda sofrerão de morbidades relacionadas à FQ, como a DMFQ e a má absorção devido à IP. Portanto, seria interessante pesquisar as terapias combinadas com diferentes ações para maximizar a restauração da função CFTR em todos os órgãos afetados.¹⁸

Um interesse renovado na terapia genética tem tido lugar nos últimos anos com o começo da era de edição do genoma e especialmente com a descoberta e o desenvolvimento das nucleases¹⁷ de Repetições Palindrômicas Curtas Espaçadas Regularmente Agrupadas (CRISPR)⁸, cujo potencial se refere à correção de defeitos genéticos subjacentes a múltiplas doenças, incluindo a FQ.¹⁷

O sistema de nucleases CRISPR-Cas é baseado no uso da proteína Cas9, uma “tesoura molecular” capaz de cortar um DNA alvo, que pode ser programada para fazer modificações específicas no genoma de uma célula. Assim é possível eliminar as sequências de DNA prejudiciais do genoma alvo ou é possível substituir as sequências. Os resultados dos primeiros estudos pré-clínicos e clínicos sugerem o uso desta tecnologia para o tratamento de inúmeras doenças genéticas, incluindo a FQ, mas são necessários mais estudos para superar os vários problemas, como o alto número de mutações na FQ.¹⁷ Embora muito ainda precise ser feito, tecnologias aprimoradas para entrega eficiente, segura e persistente do gene CFTR estão reacendendo as esperanças de traduzir a terapia genética em aplicações clínicas para utentes com FQ.⁸

Uma outra abordagem é a complementação gênica, na qual uma cópia adicional do tipo selvagem de CFTR é entregue às células homocigóticas para mutações CFTR. Essa estratégia pode ter algumas vantagens quando comparada a reparação dos genes: potencialmente, uma única entidade farmacêutica poderia tratar todas as classes de mutações de FQ.¹⁷

1.2.2. Cinesioterapia:

As intervenções de fisioterapia no tratamento da FQ desenvolveram-se ao longo dos anos, de início a ênfase principal era na desobstrução das vias aéreas, incluindo as percussões torácicas manuais, até um escopo mais amplo, que atualmente também inclui programas de exercícios personalizados, atividades diárias, e planos de autocuidado.²¹

Os tratamentos que promovem a eliminação do muco são essenciais para melhorar o estado respiratório e retardar a progressão da doença pulmonar na FQ. Existem métodos físicos, como as técnicas de desobstrução de vias respiratórias (ACT) ou exercícios físicos específicos, e existem os métodos químicos, como os medicamentos inalatórios.²² Este último incluem a DNase I (alfa dornase) que é uma endonuclease que atua quebrando as cadeias de DNA liberadas pelos neutrófilos responsáveis pela alta viscosidade das secreções na FQ; e a solução salina hipertônica a 7% que é uma nebulização pré-glicocorticóide com solução salina que tem sido usada para superar a falha de hidratação da camada aquosa da mucosa brônquica.⁶

Na Fisioterapia, existem muitas ACTs para utentes com FQ, entre as quais: as técnicas de ciclo ativo de respiração (ACBT), a drenagem postural combinada com percussão (PD&P), a drenagem autógena (AD), as expirações forçadas (soprar e tossir), a respiração profunda, a pressão expiratória positiva (PEP)²² (uso de máscara resistente à expiração⁶), e os dispositivos PEP oscilatórios²² (que combinam a PEP e a oscilação assim gerando vibrações que separam as secreções brônquicas ao longo da via aérea⁶) e a oscilação da parede torácica de alta frequência (HFCWO).²²

As técnicas variam e dependem da idade: em crianças menores de 3 anos, são recomendadas as manobras passivas de percussão torácica, os bloqueios, as vibrações, e a drenagem postural. A partir dos 3 anos de idade, já podem ser usadas as técnicas de expiração forçada, com o intuito de induzir a criança a expirar de forma lenta e progressiva, para trazer as secreções para a via aérea central. Em crianças maiores de 6 anos, já podem ser recomendadas as manobras de drenagem autogénica.⁶

Também importante é o treino muscular respiratório (TMR), realizado por terapeuta devidamente qualificado, é uma forma de treino físico que visa especificamente os músculos responsáveis pela expansão ou contração do peito, ou ambos. Existem dois tipos principais de TMR: o treino resistido e a hiperpnéia normocápnica.²³

O treino resistido pode ser realizado usando carga resistiva ao fluxo ou carga de limiar de pressão e é necessário o uso de um dispositivo portátil de mão. Os regimes variam em termos

de intensidade, duração e frequência, dependendo do resultado fisiológico pretendido, por exemplo, força muscular ou resistência. E o treino pode ser contínuo ou intervalado.²³

A hiperpnéia normocápica é um tipo de TMR onde o indivíduo ventila em alta proporção de sua ventilação voluntária máxima (VVM) por um período pré-determinado (de 10 a 15 minutos). É proposto que a hiperpnéia normocápica consegue fortalecer os músculos respiratórios pela respiração profunda acelerada com controlada saturação de oxigênio no sangue.²³

Tem sido sugerido que o TMR pode melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde, a função pulmonar e a capacidade de exercício em pessoas com FQ. Alguns estudos propõem que o TMR pode aumentar a depuração do muco dos pulmões, que é fundamental na prevenção da infecção pulmonar. Embora acredite-se que possa melhorar a função pulmonar, a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, os mecanismos causais permanecem desconhecidos.²³

1.2.3. Terapia nutricional:

A Fibrose Quística é fortemente associada a um aumento das necessidades de energia e nutrientes devido às suas manifestações respiratórias, ao aumento da taxa metabólica e ao estado inflamatório crônico. A terapia nutricional na FQ engloba educação nutricional, aconselhamento e dietas especializadas,²⁴ e o aconselhamento do nutricionista deve ser adaptado à idade e evolução da independência da criança assim como o estado clínico, apoiando o autocuidado.²⁵

Para compreender a relevância da terapia nutricional é preciso ter em mente que a saúde nutricional e a saúde pulmonar estão fortemente correlacionadas. Os utentes com FQ que conseguiram melhorar a nutrição e o IMC tiveram uma redução no risco de infecção, morbidade e mortalidade.²⁴

O tratamento padrão para utentes com FQ resulta em uma ingestão energética maior quando comparada a indivíduos saudáveis, pois esses utentes são suscetíveis a um déficit energético, devido ao desequilíbrio da ingestão de energia com as necessidades e as perdas energéticas.¹⁷ Uma criança com FQ precisa de 10-15% a mais de ingestão de energia do que uma criança saudável.²⁶

As guidelines europeias recomendam uma ingestão de energia para pessoas com FQ de 120-150% das necessidades energéticas para uma população saudável com idade, sexo e tamanho semelhantes. Já as guidelines americanas colocam a ingestão de energia de 110%-200% das necessidades energéticas para uma população saudável com o objetivo de aumento

de peso. Se o indivíduo estiver com o estado nutricional adequado então pode justificar uma ingestão mais próxima das recomendações normais. As necessidades energéticas variam substancialmente entre os utentes dependendo do grau de má absorção, da função pulmonar, do nível da inflamação crónica e da presença de exacerbações respiratórias agudas.²⁵

As guidelines de consenso recomendam para as crianças com FQ que suas ingestões energéticas provenham 35-40% de lípidos, 20% de proteínas e 40-45% de glícidos.²⁵ A ingestão de proteínas deve ser maior em utentes com FQ comparando com a população em geral para impedir a desnutrição proteica, identificada por baixos níveis séricos de albumina. Uma dieta rica em lípidos para a manutenção do peso e para a compensação de ácidos gordos essenciais. E por conta das recomendações aumentadas para lípidos e proteínas na FQ, o valor dos glícidos é menor comparado com o valor da população saudável. A oferta de glícidos deve ser ajustada de acordo com as necessidades calóricas, mas também na presença ou ausência de intolerância à glicose ou DMFQ.¹⁷

Em relação as proteínas, recomenda-se com fraca evidência científica que dois terços da ingestão de proteína venham de fontes proteicas de alto valor biológico. A ingestão proteica ideal deve ser avaliada individualmente pelo nutricionista, pois depende de vários aspetos, como a digestibilidade, a eficácia das enzimas pancreáticas, a presença de inflamação pulmonar crónica e as exacerbações da doença.²⁷

Uma vez que os cuidados e tratamentos clínicos relacionados a FQ melhoraram na última década, a dieta hipercalórica recomendada nesses casos pode ter levado a um cenário diferente com um balanço energético positivo e assim um ganho de peso excessivo num subgrupo de utentes com FQ.²⁸ Em 2019, antes do uso generalizado da terapia moduladora, até 23% das pessoas com FQ nos EUA estavam com o IMC classificado como sobrepeso ou obesidade, essa prevalência subiu até 40% tanto nos EUA como no Reino Unido desde o aumento do uso de moduladores do CFTR em 2021. É provável que os moduladores tenham contribuído para o aumento do peso por reduzir o gasto energético da respiração, melhorar o olfato e o paladar, aumentar o apetite, otimizar a absorção de gordura e o pH intestinal (o que aumenta a massa gorda) e apresentar a necessidade de tomar a medicação com alimentos com elevado teor de gordura alimentar.²⁹

Em virtude do aumento da expectativa de vida, o foco está na qualidade da dieta para a promoção de resultados positivos de saúde e prevenção de outras doenças crónicas relacionadas ao estilo de vida. Recentemente, a Academia de Nutrição e Dietética (AND) publicou uma orientação baseada em uma revisão sistemática e enfatiza que, assim como há alguns utentes com FQ que apresentam desnutrição, alguns utentes podem precisar de uma redução energética

com foco na melhora da qualidade da dieta, para prevenção do ganho de peso, considerando que o sobrepeso e a obesidade foram relatados num subconjunto da população com FQ, especialmente com o uso de moduladores do CFTR.²⁸

No que se refere aos lactentes com FQ, estes devem receber o leite materno como os lactentes saudáveis, pois sabe-se que aqueles que foram amamentados tem uma melhor função pulmonar e menos infecções do que as crianças que não foram amamentadas. Se for necessário, uma fórmula infantil standard pode ser fornecida quando o leite materno não for possível. As diretrizes atualizadas recomendam com alto grau de evidência a educação nutricional e o aconselhamento comportamental para famílias de lactentes com FQ.²⁶

No que tange aos probióticos orais, foram realizados vários estudos com o objetivo de descobrir se esses poderiam reduzir a inflamação intestinal e os sintomas respiratórios nos utentes com FQ. Os resultados dos ensaios clínicos atualmente disponíveis são conflitantes assim não permitem o estabelecimento definitivo de que os probióticos são eficazes na redução das manifestações na FQ¹⁵, sendo necessário novos estudos nessa temática.

Não existem recomendações específicas quanto a ingestão de fibras para indivíduos com FQ. A ingestão adequada de fibras segue o que está preconizado na Ingestão Dietética de Referência (DRIs). Mesmo quando há obstipação, não existem evidências sólidas da necessidade de suplementação de fibras, sendo suficiente a modificação da dieta com a quantidade recomendada.²⁷

Destacar que na DHFQ, os utentes estão em risco de desnutrição e deficiências de micronutrientes por conta da diminuição da ingestão oral associada à anorexia, retardamento no esvaziamento gástrico, saciedade precoce, aumento do gasto de energia e má absorção. Assim, na DHFQ, há uma ingestão calórica diária estimada em torno de 130-150% acima das recomendações gerais. Esses utentes também são mais propensos a precisarem de uma ingestão maior de proteína (3 g/kg/dia), consumida de preferência em porções diárias pequenas e frequentes para evitar estresse hepático. Um consumo maior de lípidos também é necessário para ajudar a alcançar às necessidades energéticas que estão aumentadas. E quando há o quadro de cirrose, os hidratos de carbono podem não estarem sendo usados adequadamente por causa da resistência à insulina e da intolerância à glicose, tendo esses utentes um risco aumentado de desenvolvimento da DMFQ.²⁴

Em utentes com FQ e Diabetes deve-se ter atenção aos diferentes aspetos, como o controle glicémico e a adequação das necessidades energéticas, pois estão ligados ao risco de comprometimento metabólico e doença cardiovascular.¹⁷

Na FQ é recomendada uma dieta rica em cálcio para atingir a ingestão diária adequada para a idade. Se for detetado a deficiência de cálcio a nível sérico, nos casos de DOFQ, então pode-se fazer uso de suplementação por via oral com a ingestão diária dentro dos intervalos estabelecidos pelas diretrizes europeias: entre 0 e 6 meses, 210 mg/dia; entre 7 e 12 meses, 270 mg/dia; entre 1 e 3 anos, 500 mg/dia; entre 4 e 8 anos, 800 mg/dia; entre 9 e 18 anos, 1.300 mg/dia. Deve-se ter atenção a ingestão excessiva de vitamina A, que pode atuar de forma negativa na mineralização óssea. Além do cálcio, é importante uma ingestão alimentar adequada de outros micronutrientes, como vitamina K, fósforo e magnésio. A administração diária de suplementação de vitamina K1 (filoquinona) é recomendada por causa da sua baixa capacidade de armazenamento orgânico. Já a suplementação de vitamina D deve ser administrada juntamente com a PERT para alcançar os níveis hormonais almejados. Os utentes pediátricos e adultos devem tomar 400-800 UI de vitamina D diariamente.¹¹

Quanto aos utentes com DMFQ, a dieta recomendada para FQ com alto teor de gordura, sal e calorias deve ser mantida para evitar a desnutrição. Visto que a desnutrição apresenta ser um risco significativo para esses indivíduos, é aconselhável modular a dosagem de insulina para adequar a ingestão de hidratos de carbono, do que planejar uma dieta rígida com restrição de hidratos de carbono.¹¹

Quando a ingestão calórica oral não é suficiente para atingir os objetivos nutricionais dentro dos parâmetros antropométricos esperados para o indivíduo, a terapia enteral suplementar deve ser iniciada para melhorar o crescimento e o estado nutricional. Segundo consenso da Fundação de Fibrose Quística (CFF), a nutrição entérica deve prover 30 a 65% das necessidades totais estimadas de calorias e nutrientes.¹⁷ É comum na FQ a utilização da gastrostomia ou tubos nasais.⁹ Não é aconselhável rotineiramente a nutrição parenteral total para suporte nutricional em utentes com FQ.¹⁷

No que diz respeito a suplementação nutricional oral (ONS), devido à evidência limitada, o seu uso e seus benefícios devem ser avaliados individualmente tendo essa recomendação nível de evidência 3. É recomendado que a ONS seja adicionada à dieta em quantidade equivalente a 20% ou 25%, seguindo as necessidades nutricionais do utente. A prescrição deve ser de forma individualizada tendo em conta a faixa etária do utente, suas preferências e seu estado clínico e nutricional. Para evitar que a suplementação substitua as refeições habituais e prejudique o apetite, recomenda-se a sua ingestão entre as refeições e antes do utente se deitar.²⁷

A respeito das vitaminas e dos minerais, os indivíduos com FQ podem ter as necessidades acima do normal para sódio, cálcio, ferro, zinco e selênio (em razão do aumento da sudorese, má absorção intestinal e inflamação crónica presente da doença)²⁵ e deficiências em vitaminas

lipossolúveis, ou seja, vitaminas A, D, E e K, que são comumente reportadas e atribuídas à má absorção lipídica, especialmente em utentes com insuficiência pancreática exócrina (IPE) de mal controle. Nos indivíduos com FQ e IPE essas deficiências podem também ser devido a má adesão à terapia e devido as comorbidades como a síndrome do intestino curto e/ou a DHFQ.³⁰ Na terapia nutricional é fundamental o olhar do nutricionista para fontes de alimentos ricos desses minerais e dessas vitaminas na dieta do utente.

Sódio:

O transporte anormal de sódio e cloreto através das glândulas sudoríparas é bem reconhecido como uma consequência da FQ. Os déficits de cloreto de sódio podem ser uma situação complicada na infância por causa de suas necessidades aumentadas durante o crescimento acelerado, e também o baixo teor de sódio dos primeiros alimentos da alimentação complementar e do leite materno. Além disso, os lactentes também têm maiores perdas de sal através da pele, principalmente em climas mais quentes.³⁰

As diretrizes nutricionais reportam recomendações variáveis quanto a ingestão de sal e sua suplementação. As diretrizes da CFF recomendam a suplementação de sal rotineiramente, enquanto as diretrizes da ESPGHAN recomendam avaliar e suplementar quando for necessário.¹⁷ Levando em consideração que a suplementação de sal deve ser evitada em casos de cirrose e hipertensão portal devido ao risco de desenvolver ou piorar a ascite.¹³ Na ausência de febre, clima quente ou exercício¹⁷ (visto que a ingestão de sal varia de acordo com a necessidade dietética, nível de atividade física e clima²⁹), assume-se que a dieta ocidental contenha uma quantidade suficiente de sal para compensar as necessidades, principalmente em crianças maiores e adultos.¹⁷ Em adultos com a doença, o aumento da ingestão de sal continua a ser recomendado para a redução do risco de desequilíbrios eletrolíticos, como, por exemplo, a hiponatremia, no entanto, essa recomendação precisará ser revista em razão da diminuição das perdas de sódio e cloreto em decorrência da terapia moduladora.²⁹

Cálcio:

A diminuição na densidade mineral óssea é comumente encontrada em utentes com FQ. Os fatores de risco potenciais são: inflamação crônica, má absorção gastrointestinal, infecção pulmonar, IP, deficiências de vitamina D e K, balanço negativo de cálcio, hipogonadismo e DMFQ.¹⁷ A ingestão de cálcio deve ser avaliada com alguma frequência, principalmente em crianças com déficit de peso e crescimento, que fazem uso prolongado de corticosteroides, com IP e com hipovitaminose D.²⁷ O consumo de alimentos ricos em cálcio deve ser encorajado para prevenir a desmineralização óssea.¹⁷ A ingestão dietética de referência de cálcio é a mesma recomendada para a população em geral.³⁰ Porém deve-se ter conhecimento que as pessoas com

FQ possuem um risco aumentado de desenvolver cálculos renais, nefrolitíase²⁴ e urolitíase (mais comum em adultos, mas também observada em crianças).¹³

Ferro:

As crianças com FQ estão em risco aumentado de deficiência de ferro. A suscetibilidade a deficiência de ferro é consequente a inflamação crónica e a má absorção de ferro secundárias a IP, a desnutrição e a ingestão inadequada do mineral.¹⁷ É mais comum em indivíduos com doença pulmonar mais avançada devido a FQ e pode estar relacionada a perdas de ferro pelas vias aéreas, o que facilita a infeção por *Pseudomonas*. Apesar disso, a suplementação oral de ferro não parece aumentar as exacerbações pulmonares ou ter efeito negativo no microbioma pulmonar. Os utentes podem ser encorajados a consumir alimentos ricos em ferro (fígado e carne).³⁰

Embora não existam diretrizes sobre dosagens específicas de suplementação oral de ferro para a FQ, tradicionalmente, uma dose diária de ferro elementar de 150-200 mg tem sido recomendada para adultos, e para crianças uma dose de 3-6 mg/kg/dia de ferro elementar dividida em duas ou três vezes ao longo do dia. Infusões intravenosas de ferro em pessoas com FQ e intolerância ao ferro oral, mas a eficácia e os efeitos adversos não estão claros.³⁰

Em casos de febre ou infeções, a suplementação não deve ser realizada próxima ao horário que se faz uso da reposição enzimática. Já nos casos de deficiência de ferro, é recomendado aguardar até o término do tratamento do quadro de inflamação, e suplementar com ferro apenas se a deficiência persistir.²⁷

Zinco:

O zinco tem papel importante no crescimento e no desenvolvimento, no metabolismo ósseo, no sistema nervoso central, na função imunológica e nos processos de cicatrização.¹⁷ A deficiência de zinco é comum na FQ, e a PERT pode auxiliar na absorção de zinco.¹³ A deficiência de zinco pode ser observada no quadro de diarreia, incluindo esteatorreia causada por IP não tratada ou tratada de forma incompleta.³⁰

A deficiência de zinco é um risco a lactentes que são exclusivamente amamentados além dos 6 meses de idade, nesses casos deve-se considerar carnes e cereais fortificados dentro da alimentação complementar. Também crianças menores que consomem bebidas à base de soja em excesso podem ter a biodisponibilidade diminuída ao zinco por causa da presença de fitatos.³⁰

Tanto as diretrizes da CFF como as diretrizes europeias recomendam um teste empírico de suplementação de zinco por 6 meses em menores de 2 anos de idade com falha no crescimento inexplicável mesmo com ingestão calórica adequada e PERT. Entretanto, estudos

demonstraram que não há melhoria do crescimento com a suplementação de zinco. É importante a monitorização das doses, visto que altas doses prolongadas de zinco podem levar à deficiência de cobre.³⁰

A suplementação é recomendada em utentes com atraso no crescimento, desnutrição, hiporexia, depleção imunológica, atraso na maturação sexual, níveis insuficientes de vitamina A ou cegueira noturna não respondente à suplementação de vitamina A.²⁷ Uma análise retrospectiva dos dados clínicos sugere que a suplementação de zinco melhora o apetite, o estado nutricional e a função pulmonar. As diretrizes da ESPGHAN sugerem a suplementação de zinco para utentes com FQ que estão em risco de sofrer insuficiência de zinco.¹⁷

As fontes alimentares comuns de zinco são³⁰: carne vermelha, frango, cereais fortificados, leguminosas, oleaginosas, grãos integrais.²⁴ A meta de ingestão diária de zinco para crianças menores deve ser de 1 mg/kg/dia, para crianças de 4 a 8 anos deve ser de 15 mg/dia, já para adultos de 25 mg/dia.²⁴ Ainda que os achados sejam contraditórios, muitos investigadores acreditam que uma ingestão de 30 mg/dia de zinco pode reduzir o número de dias de uso de antibióticos para tratar infeções respiratórias em crianças com FQ.¹⁷

Selênio:

No que diz respeito a suplementação de selênio, não há evidência de benefícios em utentes com FQ.²⁷

Vitamina A:

No que se refere a vitamina A, até que seja estabelecida uma faixa ideal para os níveis séricos de retinol na FQ, os clínicos devem buscar a dosagem mínima de suplementação necessária para alcançar os níveis séricos de retinol suficientes para prevenir a deficiência e evitar a hipervitaminose A, que pode causar doenças ósseas e danos hepáticos. As diretrizes da ESPGHAN afirmam que em utentes com FQ e IP, uma dose diária de pró-vitamina betacaroteno (precursor da vitamina A) de 1 mg/kg de peso corporal/dia por 12 semanas, seguida de uma dose de manutenção de no máximo 10 mg/dia, foi considerada eficaz e segura para crianças de 6 a 18 anos.¹⁷ Com evidência de nível 5, a suplementação de vitamina A nos valores de 4.000 IU para menores de 1 ano e entre 4.000 a 10.000 UI para acima de 1 ano.²⁷

Além disso, o zinco pode afetar a vitamina A, então pode ser benéfico a suplementação de zinco em casos de deficiência de vitamina A que não respondem à suplementação de vitamina A isolada.¹³

Vitamina D:

A vitamina D é essencial para a mineralização óssea normal e para a saúde óssea no geral, por regular os níveis de cálcio e fósforo.²⁴ Existem evidências de seu papel na imunidade, no

microbioma, na inflamação e na saúde pulmonar.³⁰ A deficiência de vitamina D é comum em utentes com FQ.¹⁷ Entre as causas dessa deficiência estão a IP (consequentemente à diminuição da absorção interna), a ingestão dietética ou a produção através da exposição à luz solar inadequada, o uso de glicocorticoides e a redução dos estoques de gordura.²⁴

A vitamina D pode ser obtida na dieta ou na suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol³⁰ (a forma recomendada de suplementação)²⁴ e também pode ser produzida na pele através da exposição solar. A vitamina D não se encontra naturalmente presente em muitos alimentos, com exceção da carne de peixes gordos ou do fígado de peixe e, em quantidades menores, no fígado bovino, nos laticínios e na gema de ovo. E alguns cogumelos são fonte de ergocalciferol.³⁰

Apesar da suplementação, a maioria dos utentes permanece em risco de deficiência de vitamina D.¹⁷ Um estudo recente encontrou que a exposição solar relatada foi significativamente associada a níveis séricos mais elevados de vitamina D na internação por exacerbação pulmonar, ao passo que a ingestão oral total de vitamina D não foi significativamente associada a níveis de vitamina D, sugerindo que a exposição solar é a principal fonte de produção de vitamina D em pessoas com FQ e má absorção.³⁰ Assim sendo importante na terapia nutricional, a recomendação da exposição solar diária aos utentes. Na população em geral, expor 20% da superfície corpórea ao sol pela metade do tempo que levaria para causar uma queimadura leve equivale a ingerir cerca de 1.400 a 2.000 UI (35 a 50 mcg) de vitamina D3 e tem eficácia em todos os tipos de pele.³⁰

A recomendação de suplementação da vitamina D possui nível de evidência 3.²⁷ As diretrizes da ESPEN-ESPGHAN-ECFS sobre cuidados nutricionais para lactentes, crianças e adultos com FQ recomendam iniciar com uma dose de D3 (colecalciferol) para lactentes de 400 UI/dia (avançar para o limite superior de 1.000 UI/dia)¹⁷, como 1 UI é igual a 0,025 mcg, isso significa que 400 UI/ml equivale a 10 mcg/ml. Para crianças de 1 a 10 anos recomenda-se 800-1.000 UI e para maiores de 10 anos 800-2.000 UI.³⁰

A absorção da vitamina D pode ser melhorada quando consumida com as enzimas pancreáticas antes das refeições e o uso de ergocalciferol pode ser considerado em pessoas veganas com doses aumentadas para atingir as recomendações.³⁰

Vitamina E:

Existem oito formas de vitamina E, no entanto, o alfa-tocoferol é a única forma que atende às necessidades,²⁴ tem a maior atividade biológica e é a forma mais encontrada em suplementos.³⁰ Os alimentos ricos em vitamina E são as nozes, as sementes e os óleos.²⁴ A deficiência da vitamina E pode piorar o estresse oxidativo decorrente da inflamação constante,

principalmente nos sistemas respiratório e digestivo visto na FQ. Os distúrbios por deficiência de vitamina E são raros, mas incluem ataxia cerebelar, neuropatia periférica, fraqueza generalizada, miopatia, retinopatia pigmentada e contração do campo visual com perda de visão. A deficiência de vitamina E também pode vir a causar comprometimento cognitivo e anemias hemolíticas.¹⁷ Essa última, na forma grave, pode ser observada em lactentes com FQ a partir das 6 semanas de idade que não estão recebendo suplementos de vitaminas.³⁰

A diretriz europeia de nutrição para crianças e adultos com FQ recomenda uma suplementação regular de 100 a 400 UI/dia de vitamina E.¹⁷ Sendo para lactentes de 40-50 UI, para crianças menores de 80-150 UI, para crianças de 4 a 8 anos de 100-200 UI e para adultos de 200-400 UI.²⁴ A recomendação de suplementação possui nível de evidência 2.²⁷

Vitamina K:

A vitamina K é fundamental na coagulação sanguínea, na formação óssea e no crescimento celular e atua na proteção contra os danos celulares induzidos por radicais livres.²⁴ A vitamina K é produzida por bactérias intestinais (menaquinonas ou vitamina K2), além de alimentos (filoquinona ou vitamina K1) e fontes vindas da suplementação. São fontes ricas de vitamina K os vegetais folhosos e verde-escuros (brócolos, couve e espinafre).³⁰

As causas da deficiência de vitamina K incluem a IP e o uso com frequência de antibióticos que conseqüentemente modificam a flora intestinal, ambas situações observadas comumente em utentes com FQ.²⁴ Também os utentes com DHFQ e aqueles com síndrome do intestino curto têm risco aumentado de deficiência de vitamina K.³⁰

As recomendações para suplementação de vitamina K possuem nível de evidência 2.²⁷ As diretrizes de consenso da CFF recomendam uma dose de vitamina K de 0,3-0,5 mg por dia para a faixa etária pediátrica e 2,5-10 mg por semana para adultos.³⁰ As diretrizes da ESPGHAN sugerem uma suplementação regular de 0,3 a 1 mg/dia de vitamina K para lactentes, já para crianças mais velhas e adultos sugerem a dose de 1 a 10 mg/dia. Em casos de terapias antibióticas prolongadas, pode-se considerar doses mais altas.¹⁷ Além disso, a ingestão de vitamina K deve ser monitorizada com cuidado em utentes com uso de medicamentos como a varfarina.³⁰

A ingestão dietética e nutricional tem um impacto significativo na doença e na suscetibilidade a infecções graves. A terapia nutricional, baseada em uma dieta hipercalórica e com alto teor de gordura em combinação a PERT com um acompanhamento regular, modificou a história natural dos utentes com FQ e, até o dia atual, continua a principal opção para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida (QoL) para as pessoas com FQ.²⁶

Tanto as diretrizes de nutrição de FQ da Austrália e da Nova Zelândia quanto a diretriz de nutrição de FQ da AND enfatizam uma abordagem individualizada para os cuidados nutricionais baseando-se na mutação genética, no estado clínico, nos valores laboratoriais, nas metas pessoais de saúde, no estado nutricional, na cultura e nas preferências alimentares de cada utente.²⁸ Na terapia nutricional deve-se levar em conta que os utentes com FQ podem apresentar uma dieta de baixa qualidade, insegurança alimentar, imagem corporal distorcida e uma maior incidência de distúrbios alimentares. À medida que o sobrepeso e a obesidade continuam em aumento nessa população, deve-se observar as comorbidades relacionadas ao excesso de peso. É recomendável encorajar a ingestão de alimentos associados a resultados cardiometabólicos positivos: as frutas, os vegetais, as proteínas magras, os laticínios de baixo teor de gordura, os grãos integrais e os legumes; para as crianças que estão alcançando um crescimento desejado ou o peso recomendado a sua faixa etária, e para os adultos.²⁹

1.3. Estado nutricional e progressão da doença

Existe uma forte associação entre o estado nutricional e os resultados clínicos em utentes com FQ.¹⁷ Historicamente, a ênfase costuma ser em atingir o ganho de peso/IMC alvo, já que a otimização do estado nutricional tem sido correlacionada com a melhora da função pulmonar, diminuição de hospitalizações por causa das exacerbações pulmonares e redução da mortalidade.²⁹ O peso e o IMC estão bem estabelecidos na literatura como preditores independentes de mortalidade de pessoas com FQ.³¹

Também a composição corporal é um determinante importante para os resultados clínicos na FQ. A massa livre de gordura está positivamente correlacionada com a saúde pulmonar e com os resultados no geral, enquanto existe uma relação oposta para a massa gorda.²⁴ Os dados têm indicado que mau estado nutricional, baixo IMC e depleção de massa corporal magra são fatores de risco importantes para a morbidade e a mortalidade, principalmente quando se trata de doença pulmonar em estágio terminal.³²

No estudo de Corey et al. foi encontrada uma diferença de 9 anos na taxa média de sobrevivência de utentes com FQ em Toronto e Boston, de 30 anos e 21 anos, respetivamente. Os autores atribuíram essa diferença ao programa nutricional agressivo com alto teor de lípidos e de calorias voltado aos utentes canadenses que resultou em um IMC significativamente maior. No entanto, um estudo recente nos indivíduos com FQ nos EUA (com idade abaixo de 40 anos) mostrou melhora na função pulmonar e valores de IMC mais elevados do que os indivíduos

canadenses, o que de acordo com os autores deve-se a melhoria nas intervenções nutricionais, bem como a implementação precoce do programa de triagem em recém-nascidos nos EUA.³²

Perante a importância na progressão da doença pulmonar, os utentes com FQ são incentivados a obterem um estado nutricional excelente.³³ Existe uma correlação estreita e bidirecional entre o IMC e a função pulmonar (FEV1).⁶ Os dois fatores mais fortemente correlacionados com a sobrevivência na FQ são a função pulmonar em repouso e o estado nutricional, sendo ambos correlacionados com o consumo máximo de oxigénio. O estado nutricional reflete a função pulmonar, de modo que os utentes que apresentam status muscular adequado apresentam geralmente valores respiratórios positivos, principalmente FEV1 e capacidade vital forçada (FVC).³³

Existem alguns estudos que encontraram associações fortes entre estado nutricional na faixa etária de 2 ou 3 anos e a função pulmonar aos 6 anos de idade entre os utentes com FQ e entre o estado nutricional aos 6 anos e a função pulmonar aos 8 anos de idade. A degradação do estado nutricional foi evidentemente associada à diminuição da função pulmonar nesses utentes.³² A função pulmonar em idades mais avançadas está também associada ao estado nutricional na infância.¹⁷ Relativamente ao transplante pulmonar, o estado nutricional além de ser um fator de risco importante também é parâmetro que melhora a sobrevivência de utentes após o transplante. As diretrizes atuais da ESPEN-ESPGHAN-ECFS enfatizam o quão fundamental é o apoio nutricional.³²

Estudos anteriores que avaliaram a ligação entre a absorção de lípidos e a função respiratória, descobriram que as crianças com esteatorreia apresentaram sintomas mais graves, níveis mais elevados de cloreto de sódio no suor e pior prognóstico geral do que as crianças com uma absorção normal de gordura. O estado respiratório e a sobrevivência em crianças e adultos correlacionam-se inversamente com o grau de desnutrição, incluindo baixa estatura, baixo peso e IMC.¹⁷

As crianças com FQ necessitam regularmente de hospitalização, seja eletiva ou por causa das exacerbações pulmonares agudas ou deterioração do estado de saúde. Os critérios para internação incluem aumento da frequência de tosse produtiva, aumento da quantidade ou alterações na presença de expectoração, aumento da frequência respiratória, dispneia em repouso, hipóxia, diminuição acentuada de sopro vesicular, novas alterações na radiografia de tórax, deterioração das provas de função pulmonar, perda de peso ou ganho de peso inadequado, hemoptise.⁶

As manifestações nutricionais da FQ são de principal interesse no panorama em evolução do tratamento da doença. Os indivíduos com FQ apresentam maior prevalência de desnutrição

quando comparados a população em geral.²⁴ O apetite se encontra diminuído nesses indivíduos por diversas razões, entre as quais, a doença ser crónica, a dor abdominal e a esteatorreia, gerando assim diminuição da ingestão e conseqüentemente desnutrição.⁹

Vários fatores podem explicar como os efeitos prejudiciais da FQ frequentemente resultam no comprometimento do estado nutricional daqueles que sofrem com a doença. A maioria dos indivíduos tem uma necessidade de ingestão energética aumentada em 150-200% devido dificuldades respiratórias e aumento do gasto energético em repouso. A IP leva à má absorção de gordura e à necessidade de ingerir mais alimentos ricos em gordura. As enzimas são necessárias em todas as refeições e lanches, mas mesmo com a medicação, muitos utentes apresentam vários sintomas digestivos incluindo fezes gordurosas e volumosas, movimentos intestinais frequentes e difíceis, obstipação, náusea, abdómen inchado e doloroso, azia e perda de apetite, tudo isso dificulta atingir e manter as necessidades energéticas.³¹

Os utentes com FQ também podem apresentar uma motilidade anormal ao longo do trato gastrointestinal. No que diz respeito ao consumo por via oral ou por sonda, o retardo no esvaziamento gástrico do estômago pode levar à saciedade precoce e limitar a ingestão do utente. Além disso, o retardo no esvaziamento gástrico pode ser piorado por conta da dieta com alto teor em gorduras que é recomendada na FQ. Por conta disso, as intervenções, como agentes procinéticos, devem ser consideradas de forma individualizada.¹⁷

Os elementos para o manejo adequado do estado nutricional adequado na FQ envolvem: 1) avaliação do IMC ou da relação de peso/altura em todos os utentes; 2) terapia de reposição de enzimas na IP; 3) terapia de reposição de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K); 4) dieta hipercalórica e hiperproteica para manter as metas metabólicas; 5) manutenção da saúde óssea; 6) reposição de sais biliares (em casos de doença hepática); 7) tratamento do DMFQ.⁶

É evidente o impacto positivo no peso e conseqüentemente no sistema respiratório de intervenções com o intuito de melhorar o estado nutricional, como terapias complementares (enteral e parenteral), a PERT e as intervenções comportamentais para aumento de calorias.¹⁷ A importância do estado nutricional ideal para a saúde e também para a qualidade de vida significa que os cuidados dietéticos, o aconselhamento e o apoio nutricional constituem uma parte fundamental do tratamento na FQ.³¹

2. Avaliação nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Quística

As pessoas com FQ correm risco nutricional independentemente da idade, portanto, é importante serem feitas avaliações nutricionais rotineiras e completas para melhorar os

resultados de saúde.²⁵ A avaliação nutricional do utente com FQ inclui: a avaliação do estado nutricional por meio da avaliação antropométrica, clínica, bioquímica e avaliação da ingestão, detalhadas em seguida.

2.1. Avaliação do estado nutricional

Uma avaliação correta começa com a triagem neonatal.¹⁷ A triagem neonatal universal para a FQ permitiu diagnóstico e intervenções mais precoces com o intuito de otimizar o estado nutricional dos utentes,³⁴ o que resulta em melhores índices de crescimento durante a infância até a fase adulta, ao contrário do diagnóstico após surgimento de sintomas ou em crianças com histórico já estabelecido de íleo meconial.³⁵ Existem evidências que um diagnóstico precoce e uma intervenção imediata são eficazes na melhora da qualidade de vida, da função pulmonar e dos parâmetros de crescimento.¹⁷

Os indivíduos com FQ devem ter o estado nutricional monitorado regularmente, abrangendo revisão da dieta⁹ e parâmetros antropométricos e de composição corporal,³⁶ principalmente em lactentes ou em utentes com diagnóstico recente.⁹ A avaliação da composição corporal é considerada uma parte essencial na avaliação do estado nutricional em utentes com FQ.³⁷

As diretrizes da ESPEN-ESPGHAN-ECFS assim como as diretrizes da Austrália e Nova Zelândia, em relação a nutrição na FQ, recomendam a avaliação regular de parâmetros antropométricos e marcadores nutricionais, e destacam a importância da educação do utente e dos seus parentes sobre nutrição. Da mesma forma, as diretrizes de 2020 da AND recomendam que haja a tradução dos resultados da avaliação nutricional para a educação e aconselhamento individualizado do utente com obtenção de um plano de cuidados nutricionais personalizado.³⁸

2.2. Avaliação antropométrica

A antropometria (estudo das medições corporais) tem sido de grande valor para a compreensão da nutrição, do crescimento em crianças e adolescentes e da saúde dos utentes com FQ.²⁴ Para lactentes e crianças menores de 2 anos, o peso, o comprimento e o peso para comprimento devem ser utilizados na avaliação do crescimento. O percurso do crescimento longitudinal deve ser também utilizado como referência.¹⁷ Para crianças e adolescentes são utilizados percentis e z-scores que incluem: IMC/idade, peso/idade, peso/altura e altura/idade (ou comprimento dependendo da idade). Nos lactentes o perímetro cefálico é também utilizado e avaliado em cada visita.²⁷

Os resultados antropométricos comumente avaliados na FQ são os percentis de IMC e valor absoluto em utentes pediátricos e adultos, respetivamente.²⁴ No caso dos adolescentes e das crianças, os percentis de comprimento/altura, peso e IMC devem ser calculados utilizando as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS) para crianças menores de 2 anos e utilizando as curvas da CDC para crianças entre 2 e 20 anos.¹¹

As diretrizes da CFF recomendam a avaliação mensal dos parâmetros antropométricos até os seis meses de vida e, depois, a cada um ou dois meses, dos seis meses ao um ano de vida. No entanto, é importante a atenção maior ao estado nutricional durante os primeiros 12 meses após o diagnóstico de FQ, ao longo do primeiro ano de vida e do período pré-puberdade. As diretrizes da ESPEN-ESPGHAN sugerem monitoramento clínico do crescimento a cada 1 a 2 semanas e depois mensalmente pelos primeiros doze meses de vida. Sugere-se que as crianças maiores e os adultos sejam avaliados, pelo menos, de 3 em 3 meses. Já os indivíduos que não conseguem atender aos critérios de comprimento e peso devem ser monitorados e manejados de forma mais frequente.¹⁷

A CFF recomenda que as crianças de até 2 anos mantenham o peso para comprimento igual ou acima do percentil 50 e as crianças e adolescentes de 2 a 19 anos mantenham o IMC igual ou acima do percentil 50,³⁴ esses valores estão associados à função pulmonar ideal nos utentes pediátricos, e para os adultos um IMC de, pelo menos, 22 para mulheres e 23 para homens.²⁴

Embora o ganho de peso ajude na perceção das alterações antropométricas, deteções significativas no IMC são mais pertinentes por conta da correlação já estabelecida na literatura entre o IMC e a função pulmonar.²⁴ Mas quando há ganho de peso então este deve ocorrer do aumento da massa magra e não apenas da gordura corporal.³⁶ Nos adolescentes com FQ, a massa corporal magra é um preditor significativo da função pulmonar.³³

Baixo crescimento e problemas de desenvolvimento em crianças e adolescentes com FQ infelizmente são comuns.¹¹ A classificação da desnutrição é de acordo com o percentil de comprimento e peso em crianças menores de 2 anos e com o percentil de IMC em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos. Sendo considerado o estado nutricional prejudicado quando o utente se encontra no percentil 10 a 50, e subnutrição persistente quando menor que o percentil 10.³⁹ Baseado nos dados do Registo de Utentes da CFF (CFFPR) dos EUA, a atenção meticulosa às intervenções nutricionais tanto no início da vida quanto durante toda a infância e adolescência traz êxito em atingir os valores recomendados de peso para comprimento e IMC acima do percentil 50.³⁴

O IMC é frequentemente usado na determinação do estado nutricional⁴⁰ e é composto de vários tipos de tecido, incluindo a massa gorda (MG) e a massa livre de gordura (MLG), esta última composta de massa óssea e massa corporal magra (MCM).³⁷ Porém no seu resultado não há distinção entre a quantidade de MLG e MG, e saber essas quantidades é importante porque as pessoas com FQ com valores mais altos de MLG (em kg) têm melhor função pulmonar do que aquelas com valores mais altos de MG (em kg e porcentagem).⁴⁰

Os métodos de avaliação de composição corporal recomendados, além do monitoramento do IMC, incluem: a medição de pregas cutâneas, a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) e avaliação de impedância bioelétrica (BIA).³⁶ Além desses, outros métodos clínicos e de pesquisa também estão disponíveis para avaliar a composição corporal como a ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), pletismografia por deslocamento de ar e isótopos estáveis. Cada método apresenta vantagens e desvantagens, e nenhum é considerado, até o momento, padrão ouro para a avaliação da composição corporal em utentes com FQ.³⁷ No entanto, a DXA é realizada como parte do monitoramento de rotina da saúde óssea na FQ e pode mostrar dados essenciais da composição corporal que são relevantes para as intervenções clínicas com o objetivo de melhorar o estado nutricional.³³

A análise da composição corporal por DXA tem sido cada vez mais empregada em pessoas com FQ principalmente porque pode disponibilizar informações mais detalhadas quanto aos tecidos.⁴¹ Os dados de referência da DXA para massa corporal magra em populações, com exceção dos adultos, são necessários para melhorar a avaliação do diagnóstico e monitoramento da progressão clínica da doença.³³ Os densitômetros mais recentes permitem a avaliação da composição corporal com uma única varredura de corpo inteiro e a área adiposa visceral também pode ser determinada.³⁷

Quanto ao momento que deve ser realizado a primeira DXA: a CFF recomenda a realização aos 18 anos ou aos 8 anos na presença de fatores de risco, como histórico de fraturas, puberdade atrasada ou FEV1 < 50%; as diretrizes europeias e francesas recomendam um primeiro rastreio de DXA aos 8-10 anos. Nos utentes com evidência de osteoporose e em uso de terapia medicamentosa, é importante para o monitoramento da terapia e a avaliação de sua duração que a DXA seja feita anualmente.¹¹

A BIA é frequentemente utilizada devido à facilidade de uso, segurança e baixo custo do procedimento.³³ Usada tanto na pesquisa como na prática clínica. A BIA mede diretamente a impedância do corpo, enquanto são calculados os parâmetros de conteúdo de água corporal, MLG e MG.³⁷ No entanto, a DXA tem vantagens sobre a BIA ou a RM e é recomendada como método de escolha para utentes com FQ. As medições da MG e MLG através da DXA

comparam-se favoravelmente com aquelas do modelo de 4 componentes que é padrão ouro em crianças, no qual a MLG é dividida em proteína, mineral (osso) e água.³⁵

2.3. Avaliação clínica

O nutricionista deve avaliar na avaliação clínica o estado da função pulmonar (FEV1% previsto e exacerbações pulmonares); se realizado transplante pulmonar e outros antecedentes na história médica do utente, como IP e uso de PERT; medicamentos que possam alterar a ingestão ou as necessidades de nutrientes, como por exemplo, estimulantes de apetite, hormônios de crescimento, insulina e/ou terapia de modulação de CFTR; avaliar a existência de sintomas gastrointestinais como obstipação, diarreia, esteatorreia, síndrome de obstrução intestinal distal, doença de refluxo gastroesofágico, SIBO, infecção por *Clostridium difficile*; assim como a existência de comorbidades, como por exemplo, DMFQ, DHFQ, DOFQ, problemas vesiculares e renais, doença sinusal, doença celíaca, doença inflamatória intestinal; e realizar exames físicos voltados para a área da nutrição.⁴²

Nos recém-nascidos e lactentes atentar-se em: íleo meconial, icterícia neonatal prolongada, edema, anemia, desnutrição, esteatorreia, síndrome de má absorção, ganho de peso inadequado e vômitos recorrentes, tosse ou sibilância recorrente ou crónica que não melhora com tratamento, pneumonia recorrente ou crónica, retardo de crescimento, diarreia crónica, prolapso retal, gosto salgado na pele, hiponatremia crónica e hipocloremia. Nas crianças pré-escolares: tosse crónica com expectoração purulenta e sibilância crónica recorrente inexplicável sendo ambas sem resposta ao tratamento, baixo ganho de peso e altura, dor abdominal recorrente, prolapso retal, intussusceção, diarreia crónica, baqueteamento digital, hiponatremia crónica, hipocloremia crónica, hepatomegalia ou doença hepática inexplicável e pólipos nasais. Nos escolares: sintomas respiratórios crónicos inexplicáveis, *Pseudomonas aeruginosa* na secreção brônquica, sinusite crónica, polipose nasal, bronquiectasia, diarreia crónica, síndrome de obstrução intestinal distal, pancreatite, prolapso retal e hepatomegalia. Nos adolescentes e adultos: doença pulmonar supurativa crónica inexplicável, baqueteamento digital, dor abdominal recorrente, pancreatite, síndrome de obstrução intestinal distal, cirrose hepática, hipertensão portal, retardo no crescimento.⁶

2.4. Avaliação bioquímica

O nutricionista deve avaliar os resultados dos exames bioquímicos dos utentes incluindo medidas da homeostase da glicose, como por exemplo, o teste oral de tolerância à glicose

(OGTT);⁴² hemograma completo,²⁷ o estado das vitaminas lipossolúveis englobando os níveis de vitamina A, D3 (25-OH-D), vitamina E e tempo de protrombina para vitamina K; o perfil lipídico (quando for necessário); níveis de ferro²⁷, sódio, cloreto, potássio, nitrogênio ureico no sangue, glicose,⁴² e marcadores da função hepática e renal²⁷; sódio urinário (quando for necessário),⁴² e marcadores inflamatórios como a albumina,²⁷ levando em consideração que as alterações nesses exames influenciam o tratamento nutricional prescrito pelo nutricionista.

Proteína c-reativa e albumina:

A resposta inflamatória contínua e a inflamação persistente na FQ resultam em desequilíbrio nos níveis de citocinas, estimulando a produção hepática de proteínas de fase aguda, como por exemplo a proteína c-reativa. Os níveis elevados de proteína c-reativa estão associados a menor volume expiratório forçado no primeiro segundo em utentes com FQ. A relação proteína c-reativa/albumina pode ser avaliada e utilizada como fator inflamatório nutricional.⁴³ Enquanto a albumina sérica é vista como biomarcador útil para saúde em geral, estado da doença e resposta ao tratamento.⁴⁴

Glicose:

Nas crianças de 10 anos com FQ que não foram diagnosticadas com diabetes, o OGTT é recomendado anualmente ou conforme os níveis de glicose e os sinais e sintomas clínicos, como perda de peso, aumento de exacerbações pulmonares e/ou perda da função pulmonar, percebidos durante a avaliação nutricional.⁴²

Fosfatase alcalina:

A fosfatase alcalina é uma enzima e biomarcador para doenças esqueléticas e hepatobiliares. No entanto, o crescimento, as alterações no metabolismo ósseo e também no sistema hepatobiliar resultam numa variabilidade da atividade da fosfatase alcalina dependente de idade e sexo, durante a infância. Esta dinâmica deve ser levada em consideração ao definir e utilizar os intervalos de referência para diferenciar o que são as alterações por causa do desenvolvimento fisiológico das alterações devido a doença.⁴⁵

Perfil lipídico:

Na FQ é coerente que o nutricionista avalie o perfil lipídico em jejum, pelo menos, uma vez entre as idades de 10 e 20 anos e a cada 4 a 6 meses nos anos seguintes, ou de forma mais frequente se o utente apresentar fatores de risco para doenças cardiovasculares.⁴²

Sódio:

O status de sódio em utentes pediátricos com FQ pode ser avaliado através da concentração sérica de sódio e/ou do sódio urinário,¹⁷ este último pode ser particularmente útil em lactentes com problemas persistentes de crescimento.³⁰

Cálcio:

É recomendado rotineiramente a avaliação do cálcio.¹³ As diretrizes da ESPGHAN recomendam avaliar a ingestão de cálcio anualmente¹⁷, e mais frequentemente em casos de crianças com taxas de crescimento anormais e/ou perda ou estagnação de peso²⁵. Não existe disponibilidade de teste simples para avaliar o status do cálcio.¹⁷

Ferro:

As diretrizes da ESPEN-ESPGHAN-ECFS recomendam a monitorização anual quanto à anemia analisando primeiramente os valores de ferro sérico. Se estes estiverem baixos, é necessário analisar outros marcadores para diferenciar a anemia por deficiência de ferro da anemia por inflamação crónica,²⁵ já que marcadores convencionais de ferro costumam estarem anormais na FQ por causa da inflamação e/ou infeção característica da doença e não necessariamente devido a deficiência de ferro.¹⁷ Para fazer a diferenciação desses dois cenários pode-se analisar os níveis de ferritina sérica, a capacidade total de ligação do ferro ou a saturação da transferrina.²⁵ Um marcador simples pode incluir a checagem anual da hemoglobina e do hematócrito ou ferritina e capacidade total de ligação do ferro.¹³

Estudos em utentes com FQ encontraram que um ponto de corte de ferritina de 12 ng/ml (classificação da OMS para deficiência de ferro) mostrou baixa sensibilidade e subestimação da deficiência. Pode ser mais coerente utilizar um ponto de corte de ferritina de 30 ng/ml na FQ, o mesmo usado em diretrizes para outras doenças inflamatórias crónicas.³⁰

Zinco:

A deficiência de zinco pode ser difícil para ser diagnosticada porque os níveis plasmáticos de zinco podem estar normais mesmo na verdadeira deficiência.¹³ Isso acontece porque os níveis séricos de zinco não são sensíveis nos estágios iniciais da mesma, e só são observados em casos de deficiência prolongada e grave.³⁰ A insuficiência de zinco pode ser observada através de crescimento insuficiente em lactentes ou crianças com FQ, e deficiência de vitamina A ou esteatorreia em indivíduos com FQ.²⁵

Vitaminas lipossolúveis:

É coerente para todos os utentes com FQ a avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis, pelo menos, anualmente, independente da função pancreática exócrina.⁴² A CFF recomenda rastrear regularmente para deficiências de vitaminas lipossolúveis em três situações:

no momento do diagnóstico, depois anualmente e após qualquer alteração na dose de suplementação³⁰, de acordo com as diretrizes da ESPEN-ESPGHAN-ECFS pode ser de 3 a 6 meses após mudança de dose.²⁵

Vitamina A:

A deficiência de vitamina A está se tornando rara em indivíduos com FQ, porém é importante a realização do monitoramento anual por ser fator de risco associado à IP.¹³ A faixa normal para vitamina A é informada pelo laboratório que realiza o exame.²⁵ Como a vitamina A é um reagente negativo de fase aguda pode apresentar níveis falsamente baixos durante uma doença aguda.³⁰

Vitamina D:

A vitamina D deve ser monitorada anualmente no final do inverno.¹³ A CFF dos EUA recomenda níveis séricos acima de 30 ng/ml (75 nmol/l), pois assume que este ponto de corte confere benefícios extras para a saúde óssea. Já as Diretrizes Europeias de Mineralização Óssea para FQ recomendam um limite mínimo de 20 ng/ml (50 nmol/l).²⁵ Os níveis não devem exceder 100 ng/ml, pois este valor está associado a risco aumentado de hipercalcemia. Assim como a vitamina A, a 25(OH)D sérica é um reagente negativo de fase aguda e por isso não é confiável durante a doença aguda.³⁰

Vitamina E:

Na FQ é recomendado medições anuais dos níveis de alfa-tocoferol e de forma mais frequente se observada anormalidades.³⁰ Os níveis considerados normais de vitamina E variam de 23 a 46 mol/l.¹³ De acordo as diretrizes da ESPEN-ESPGHAN-ECFS, tradicionalmente, níveis séricos inferiores a 300 mg/dL é indicativo de deficiência.²⁵ A vitamina E circula na corrente sanguínea ligada às lipoproteínas, por isso para se ter uma avaliação mais fidedigna de deficiência a proporção entre vitamina E e lípidos totais pode ser utilizada (sensibilidade de 95% e especificidade de 99%).³⁰

Vitamina K:

Não existem indicadores bioquímicos usados rotineiramente para avaliar o estado da vitamina K.²⁵ Para a avaliação de vitamina K utiliza-se o tempo de protrombina¹³, porém é um marcador insensível e só se torna elevado em casos de deficiência grave.²⁵ A ingestão da vitamina K deve ser monitorada com cuidado em terapia anticoagulante.¹³

2.5. Avaliação da ingestão alimentar

O nutricionista deve avaliar a história de ingestão alimentar englobando os padrões de refeições, a ingestão dietética quantitativamente (avaliada, pelo menos, anualmente), as necessidades nutricionais incluindo o gasto energético, o ambiente alimentar e os desafios do utente e seus familiares abrangendo o nível de segurança alimentar e acesso ao material necessário para poder seguir as recomendações nutricionais. E o nutricionista também deve avaliar os valores e as crenças relacionadas às escolhas alimentares do indivíduo.⁴²

Uma revisão da dieta deve ser realizada nos utentes em risco nutricional, especialmente em crianças que consomem ou pulam refeições e lanches durante o período da escola. Um recordatório de 24h é uma ferramenta qualitativa útil e pode ser utilizado, porém um recordatório alimentar mais longo de 3 a 5 dias é necessário para uma avaliação quantitativa da ingestão de energia e nutrientes. Sugere-se que sejam feitas uma revisão dietética, pelo menos, a cada 3 meses em crianças e adolescentes, já nos adultos, pelo menos, a cada 6 meses, onde devem ser incluídas perguntas sobre a adesão ao aconselhamento nutricional.²⁵

II. Investigação

1. Objetivos

1.1. Objetivos gerais

O presente estudo tem por objetivo, numa amostra em crianças e adolescentes com Fibrose Quística, avaliar o estado nutricional e a adequação da ingestão nutricional comparando com as necessidades nutricionais preconizadas para a idade e situação clínica.

1.1.1. Objetivos específicos

Numa amostra em crianças e adolescentes com Fibrose Quística:

- Avaliar a ingestão nutricional;
- Avaliar o estado nutricional caracterizando a composição corporal (massa gorda e a massa livre de gordura).

2. Materiais e métodos

2.1. Amostra do estudo

A amostra compreendeu 20 crianças e adolescentes com Fibrose Quística, com idades compreendidas entre os 6 aos 17 anos, seguidos em consulta externa no centro de referência de FQ do Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar Lisboa Central, situado em Lisboa, Portugal.

2.2. Metodologia

Tratou-se de um estudo observacional, transversal e analítico. A recolha de dados ocorreu no período de março a junho de 2023. Foram definidos como critérios de inclusão dos participantes: ter idade entre 0 aos 18 anos, serem portadores de Fibrose Quística e aceitarem colaborar voluntariamente com o estudo por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Como critérios de exclusão: os indivíduos com condição física e/ou patologia que impossibilitem a recolha dos dados.

Os participantes do estudo são seguidos pela pediatra na consulta de especialidade de FQ com a periodicidade habitual que depende da idade e do estado clínico. Esta consulta decorre normalmente à terça e quarta-feira. Após a explicação do estudo e da assinatura do consentimento informado por parte dos encarregados da educação e do próprio quando com idade superior a 14 anos, o doente foi encaminhado para a consulta de Nutrição. Após esta consulta que decorreu no laboratório de avaliação nutricional, foram feitas as avaliações do estado nutricional definidas neste estudo.

Na avaliação antropométrica foram recolhidos os dados do peso, altura, perímetro da cintura, prega cutânea tricípital (PCT) e prega cutânea subescapular (PCSE). Foram calculadas e classificadas a razão cintura/altura através do ponto de corte de $\geq 0,50$ ⁴⁶, a PCT classificada por Frisancho⁴⁷ e a percentagem de massa gorda (MG) calculada pela equação de Slaughter⁴⁸ e classificada por meio de Wells⁴⁹ juntamente com o Índice de Massa Gorda (IMG) e o Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG). Também foram calculados, utilizando os softwares WHO Anthro® e WHO AnthroPlus®, os z-scores para peso/idade, altura/idade, peso/altura e IMC/idade.⁵⁰

O peso foi aferido em crianças maiores de 2 anos através de balança eletrónica da marca SECA com escala de 100g, com a criança descalça, posicionada com os pés ligeiramente afastados, tendo removido o excesso de roupa e estando imóvel sobre o aparelho. Na balança o peso é registado em quilogramas e arredondado para a casa decimal mais próxima.⁵¹

Já a altura foi medida por estadiómetro vertical da marca SECA fixado na parede. A parte móvel do estadiómetro move para baixo até o topo da cabeça enquanto o utente fica em pé com o corpo apoiado na superfície plana do estadiómetro com os calcanhares juntos, descalços, sem uso de adornos de cabelo, com peso distribuído uniformemente e com a cabeça posicionada no plano horizontal de Frankfurt.^{51,52}

O perímetro da cintura foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela colocando a fita métrica da marca Cescorf (de 2 metros de comprimento, a mesma usada em

todos os perímetros) ao redor do tronco do utente no nível marcado e é obtido o valor no final da expiração.⁵³

A prega cutânea tricripital foi medida primeiramente com o indivíduo em pé com o braço paralelo às costelas formando um ângulo de 90° entre o braço e antebraço para a marcação do ponto médio entre o processo do acrômio (localizado na face posterior do ombro) e a extremidade do olecrano (localizado na ponta inferior do cotovelo).⁵¹ Posteriormente, com os braços pendentes e relaxados ao longo do corpo, no braço direito a dobra foi pinçada verticalmente na face posterior do braço sobre a linha média, a meia distância entre os pontos acromial e o olecrâneo⁵² com ajuda do adipômetro da marca John Bull da British Indicators Ltd.

Enquanto a prega cutânea subescapular realizada com o indivíduo em pé com os braços pendentes e relaxados, o ponto de medição foi marcado identificando o vértice inferior da omoplata, a dobra cutânea forma uma linha cerca de 45 graus abaixo da horizontal que se estende diagonalmente em direção ao cotovelo direito e a dobra é pinçada obliquamente com o adipômetro de mesma marca.⁵²

Além da avaliação antropométrica, foram recolhidos durante a consulta dados demográficos (sexo e idade) e dados clínicos como presença ou não de esteatorreia, ocorrência de internamento e número de internamentos no último ano, tempo de exposição solar (sendo suficiente quando superior ou igual a 30 minutos por dia ou insuficiente quando inferior a 30 minutos por dia)⁵⁴ e estágio de Tanner para identificação do estágio de maturação sexual. Através dos processos clínicos dos participantes foram recolhidos os dados da mutação genética e da terapêutica farmacológica atual, bem como os resultados bioquímicos mais recentes de FEV1, elastase fecal, hemoglobina, fosfatase alcalina, cálcio, fósforo, albumina, proteínas totais, proteína c-reativa, vitamina A, vitamina D, vitamina E, razão normalizada internacional (INR) do Tempo de Protrombina (TP), glucose, hemoglobina glicada (HbA1c), valor de jejum e valor de 120 minutos quando estes foram indicados.

Na semana anterior à consulta, o responsável da criança ou do adolescente foi instruído telefonicamente para o preenchimento de um registo alimentar de 3 dias e logo após foi enviado um documento para esse registo, habitualmente já utilizado na Unidade de Nutrição e Dietética do Hospital de Dona Estefânia. O registo alimentar de 3 dias de cada participante foi recolhido para posterior quantificação da ingestão nutricional. Todos os alimentos foram aferidos junto do utente e do seu acompanhante, com recurso ao Manual de Quantificação de Alimentos.⁵⁵

Para a classificação do nível de atividade física foi aplicado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) na versão curta e quantificado por meio das *Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire – Short and Long*

Forms em atividade física baixa, moderada ou vigorosa.⁵⁶ Também foi aplicado a escala visual analógica de apetite (ANEXO A) para avaliar a percepção que o participante reportou do seu apetite recente, sendo 0 “o pior apetite” e 100 “o melhor apetite possível”.

A análise de dados foi feita com recurso ao software do IBM® SPSS® Statistics, versão 27.

2.3. Considerações éticas

Para a participação voluntária dentro do estudo, todos os participantes e seus responsáveis legais foram informados do objetivo do estudo e do procedimento, tendo preenchido o Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido. Este estudo foi submetido e posteriormente aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Dona Estefânia e executado respeitando a Declaração de Helsínquia.

3. Resultados

3.1. Característica da amostra

A amostra do estudo constituída de 20 utentes, 8 (40%) do sexo masculino e 12 (60%) do sexo feminino compreendendo idades de 6 a 17 anos com uma média de $11,7 \pm 4,0$ anos. O tipo de mutação mais prevalente foi a F508del em 14 utentes (70%), desses 50% eram homocigóticos e 20% eram heterocigóticos. No que se refere a terapia moduladora, 60% faziam uso sendo 35% com Kaftrio e 25% com Orkambi. Já na terapia farmacológica, as mais utilizadas respetivamente foram os mucolíticos (100%), vitaminas lipossolúveis (95%), enzimas pancreáticas (85%) e cloreto de sódio (85%). Foi reportada a ocorrência de internamento no último ano em um dos participantes.

Os resultados bioquímicos mostraram que a média da albumina foi de $45 \pm 0,7$ g/L, todos se encontravam dentro dos valores recomendados, excepto dois da amostra que tinham o valor um pouco acima (46 g/L); a média das proteínas totais foi de $69 \pm 0,9$ g/L, estando um pouco abaixo do valor de referência em um dos adolescentes (58,5 g/L); em relação a proteína c-reativa, 15% estava com a mesma aumentada; no teste de elastase fecal, dos 18 utentes que o fizeram, 15 (83,3%) apresentaram elastase < 100 µg/g, considerado insuficiência pancreática severa; a média da hemoglobina foi de $13,4 \times 10^9/L \pm 0,3g/L$, com apenas um utente com o valor um pouco acima e outro com o valor um pouco abaixo do valor de referência; a média da fosfatase alcalina foi de $192,35 \pm 18,79$ U/L, estando alterada em 30% dos indivíduos (15% acima e 15% abaixo do valor recomendado); não se verificou deficiência de cálcio e de vitamina

D, porém em 10% dos utentes o valor do fósforo estava um pouco acima do valor de referência; verificou-se deficiência de vitamina A em 15% e de vitamina E em 5% da amostra, com média total de $44,95 \pm 2,57 \mu\text{g/dL}$ e $887,6 \pm 60,37 \mu\text{g/dL}$, respectivamente; já o valor de TP/INR apresentou abaixo da referência em 20% e acima em 5%. Relativamente a FEV1, 95% tiveram o valor > ou igual a 70%, sendo destes 65% com valores maiores que 90%.

A média de glicemia foi de $91 \pm 3,6 \text{ mg/dL}$, um pouco acima do valor de referência em 20% dos utentes, porém a HbA1c (%) estava dentro dos parâmetros para todos os que fizeram o teste. Já o valor da glicemia em jejum apresentou-se aumentado em 21,4% dos 14 utentes que fizeram o teste, no entanto, os valores encontrados não se enquadram como Diabetes (< 126 mg/dL). Enquanto o valor após 120 minutos mostrou-se alterado em 14,3% dos indivíduos, um deles acima de > 200 mg/dL enquadrando este indivíduo em DMFQ.

Do total de crianças e adolescentes, 60% relataram no recordatório alimentar de 3 dias o uso de suplementos energéticos. Quanto a atividade física, 65% dos utentes enquadraram-se no nível moderado e 35% não atenderam aos critérios das outras categorias assim enquadrando-se com um nível baixo de atividade física. Na amostra, 90% relataram exposição solar suficiente, ou seja, maior ou igual a 30 minutos por dia.

Todas as informações quanto as características da amostra estão detalhadas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da amostra do estudo.

Característica	n (%) ou média ± Desvio-padrão
Sexo (n = 20)	
Feminino	12 (60)
Masculino	8 (40)
Idade (anos) (n = 20)	$11,7 \pm 4,079$
Faixa etária (n = 20)	
Crianças (2 a 12 anos)	12 (60)
Adolescentes (12 a 19 anos)	8 (40)
Tipo de mutação (n = 19)	
F508del homozigótica	10 (50)
F508del heterozigótica	4 (20)
Outro tipo de mutação	6 (30)
Farmacologia (n = 20)	
Moduladores	12 (60)
Kaftrio	7 (35)
Orkambi	5 (25)
Enzimas pancreáticas	17 (85)
Antibióticos	6 (30)
Broncodilatadores	9 (45)

Mucolíticos	20 (100)
Corticosteroides	9 (45)
Cloreto de sódio	17 (85)
Vitaminas lipossolúveis	19 (95)
Vitamina D	12 (60)
Ácido biliar	13 (65)
Suplementação hipercalórica	12 (60)
Exames bioquímicos	
Elastase fecal ($\mu\text{g/g}$) (n = 18)	
< 100 $\mu\text{g/g}$	15 (83,3)
\geq 100 $\mu\text{g/g}$	3 (16,7)
Albumina (g/L) (n = 20)	
Aumentada	2 (10)
Adequada	18 (90)
Baixa	0 (0)
Proteínas totais (n = 20)	
Aumentada	0 (0)
Adequada	19 (95)
Baixa	1 (5)
Proteína c-reativa (n = 20)	
Aumentada	3 (15)
Adequada	17 (85)
Baixa	0 (0)
Hemoglobina (n = 20)	
Aumentada	1 (5)
Adequada	18 (90)
Baixa	1 (5)
Fosfatase alcalina (mg/dL) (n = 20)	
Aumentada	4 (20)
Adequada	14 (70)
Baixa	2 (10)
Cálcio (n = 20)	
Aumentado	0 (0)
Adequado	20 (100)
Baixo	0 (0)
Vitamina A (n = 20)	
Aumentada	0 (0)
Adequada	17 (85)
Baixa	3 (15)
Vitamina D (n = 20)	
Aumentada	0 (0)
Adequada	20 (100)
Baixa	0 (0)

Vitamina E (n = 20)	
Aumentada	0 (0)
Adequada	19 (95)
Baixa	1 (5)
TP/INR (n = 20)	
Aumentado	1 (5)
Adequado	15 (75)
Baixo	4 (20)
Fósforo (n = 20)	
Aumentado	2 (10)
Adequado	18 (90)
Baixo	0 (0)
Glicemia (n = 20)	
Aumentada	4 (20)
Adequada	16 (80)
Baixa	0 (0)
HbA1c (n = 19)	
Aumentada	0 (0)
Adequada	19 (100)
Baixa	0 (0)
Glicemia em jejum (n = 14)	
Aumentado	3 (21,4)
Adequado	11 (78,6)
Baixo	0 (0)
Glicemia após 120 minutos (n = 14)	
Aumentado	2 (14,3)
Adequado	12 (85,7)
Baixo	0 (0)
Função pulmonar (%) (n = 20)	
FEV < 40%	0 (0)
FEV1 40-69%	1 (5)
FEV1 ≥ 70%	19 (95)
Atividade física (n = 20)	
Vigorosa	0 (0)
Moderada	13 (65)
Baixa	7 (35)
Exposição solar (n = 20)	
Suficiente (≥ 30 minutos por dia)	18 (90)
Insuficiente (< 30 minutos por dia)	2 (10)

FEV1: volume expiratório máximo no 1º segundo. DP: desvio-padrão.

3.2. Estado nutricional da amostra

A média do IMC foi de $18,5 \pm 3,2 \text{ m}^2$ e de acordo com a classificação do z-score de IMC, mais da metade da amostra apresentava-se em eutrofia (75%) enquanto 3 (15%) apresentaram sobrepeso, 1 (5%) magreza e 1 (5%) magreza severa. Já pela classificação do z-score peso/idade que é aplicado nos utentes até os 10 anos de idade englobando assim 40% da amostra, todos os analisados apresentaram-se com peso adequado para a idade. No z-score estatura/idade, 19 (95%) apresentaram-se com estatura adequada e 1 (5%) com baixa estatura para idade. No que diz respeito a razão cintura/altura, 17 (85%) apresentaram baixo risco cardiovascular seguindo o ponto de corte de 0,5 preconizado na literatura.⁴⁶

Todas as informações anteriores quanto ao estado nutricional da amostra podem ser encontradas detalhadamente na **Tabela 2**.

Tabela 2: Características do estado nutricional da amostra do estudo.

Parâmetro do estado nutricional	Média ± DP e N (%)
IMC (kg/m²) (n = 20)	18,5 ± 3,22
Z-score IMC/idade (n = 20)	-0,06 ± 1,09
Magreza severa	1 (5)
Magreza	1 (5)
Eutrofia	15 (75)
Sobrepeso	3 (15)
Obesidade	0 (0)
Z-score peso/idade (n = 8)	- 0,57 ± 1,40
Muito baixo peso para idade	0 (0)
Baixo peso para idade	0 (0)
Peso adequado para idade	8 (100)
Peso elevado para idade	0 (0)
Z-score altura/idade (n = 20)	-0,58 ± 0,85
Muito baixa estatura	0 (0)
Baixa estatura	1 (5)
Estatura adequada	19 (95)
Razão cintura/altura	0,47 ± 0,03
≥ 0,50	3 (15)
< 0,50	17 (85)

IMC: índice de massa corporal. DP: desvio-padrão.

Ao classificar os valores da PCT, 45% da amostra encontrava-se abaixo e 55% acima do percentil 50. Relativamente a classificação da massa gorda, as crianças e os adolescentes apresentaram valores adequados, todos igual ou acima do z-score 0, como pode ser visto na **Tabela 3**. Quando classificados pelo índice de massa gorda apresentaram-se 35% acima ou

igual ao z-score 0 enquanto o índice de massa livre de gordura mostrou 60% acima ou igual ao z-score 0 (Tabela 3).

Tabela 3: Classificação da prega cutânea tricípital, da massa gorda, do índice de massa gorda e do índice de massa livre de gordura na amostra do estudo.

Classificação da PCT (percentil)	N (%)
PCT < P5	2 (10)
P10 > valor ≥ P5	1 (5)
P50 > valor ≥ P25	6 (30)
P75 > valor ≥ P50	5 (25)
P85 > valor ≥ P75	4 (20)
P90 > valor ≥ P85	1 (5)
P95 > valor ≥ P90	1 (5)
Classificação da MG (z-score)	N (%)
0,67 > valor ≥ 0	2 (10)
1,33 > valor ≥ 0,67	6 (30)
2 > valor ≥ 1,33	7 (35)
≥ 2	5 (25)
Classificação da IMG (z-score)	N (%)
< - 2	1 (5)
- 1,33 > valor ≥ - 2	2 (10)
- 0,67 > valor ≥ - 1,33	5 (25)
0 > valor ≥ - 0,67	5 (5)
0,67 > valor ≥ 0	4 (20)
1,33 > valor ≥ 0,67	3 (15)
2 > valor ≥ 1,33	0 (0)
≥ 2	0 (0)
Classificação da IMLG (z-score)	N (%)
< - 2	1 (5)
- 1,33 > valor ≥ - 2	1 (5)
- 0,67 > valor ≥ - 1,33	1 (5)
0 > valor ≥ - 0,67	5 (25)
0,67 > valor ≥ 0	7 (35)
1,33 > valor ≥ 0,67	2 (10)
2 > valor ≥ 1,33	3 (15)
≥ 2	0 (0)

PCT: prega cutânea tricípital. MG: massa gorda. IMG: índice de massa gorda. IMLG: índice de massa livre de gordura.

Encontrou-se uma correlação entre o FEV1 (L) e o IMC, e como esperado devido a isto, também se correlacionou com peso e altura. Foram encontradas outras correlações significativas de parâmetros do estado nutricional com a função pulmonar, já que o FEV1 (L) também se correlacionou com a MG, o IMG, o IMLG e a PCSE (**Tabela 4**).

Tabela 4: Correlações do estado nutricional do estudo.

Correlações		IMC	Peso	Altura	MG	IMG	IMLG	PCSE
FEV1 (L)	r	0,832	0,916	0,933	0,579	0,705	0,765	0,660
	ρ	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,001

Coefficiente de correlação de Spearman. IMC: índice de massa corporal. MG: massa gorda. IMG: índice de massa gorda. IMLG: índice de massa livre de gordura. PCSE: prega cutânea subescapular. FEV1: volume expiratório máximo no 1º segundo.

3.3. Ingestão nutricional da amostra

Como visto anteriormente, as guidelines europeias recomendam uma ingestão de energia para pessoas com FQ de 120-150% das necessidades energéticas para uma população saudável com idade, sexo e tamanho semelhantes enquanto as guidelines americanas colocam a ingestão de energia de 110%-200% das necessidades energéticas para uma população saudável com o objetivo de aumento de peso.²⁵ No que toca à ingestão nutricional, quando feito o cálculo da adequação, a média de energia entre os utentes foi de $125,95 \pm 56,1\%$. Com base na recomendação das guidelines europeias, 25% dos utentes estavam dentro da recomendação, enquanto pelas guidelines americanas para o aumento de peso, 55% estavam de acordo com os valores recomendados.

Também visto anteriormente, as guidelines de consenso recomendam para as crianças com FQ que sua ingestão energética provenha 35-40% de lípidos, 20% de proteínas e 40-45% de glícidos.²⁵ Ao calcular a adequação dos macronutrientes com base nas necessidades energéticas dos utentes, a média dos glícidos foi de $59,1 \pm 24,6\%$, estando 5% da amostra dentro da recomendação e 25% abaixo. A média de ingestão de lípidos foi de $43,8 \pm 25,6\%$ com 10% da amostra de acordo com os valores recomendados e 35% abaixo. E a média das proteínas foi de $20,7 \pm 7,1\%$ com 5% dentro do valor recomendado e 50% abaixo.

Tabela 5: Média da ingestão nutricional dos micronutrientes baseado no registo alimentar de 3 dias dos utentes do estudo.

Micronutrientes	Média \pm DP
Cálcio	1.141 mg \pm 434,0

Fósforo	1.347 mg ± 418,3
Ferro	16 mg ± 9,1
Magnésio	262 mg ± 112,0
Zinco	13 mg ± 5,5
Vitamina C	155 mg ± 117,1
Vitamina B12	4,1 µg ± 2,0
Vitamina B6	2,4 mg ± 1,0
Potássio	3.144 mg ± 1.124,0
Sódio	3.215 mg ± 915,0
Folatos	312 µg ± 118,3
Tiamina	1,8 mg ± 0,9
Riboflavina	2,0 mg ± 0,7
Niacina	22 mg ± 10,0

Ao avaliar os micronutrientes da amostra com base na Ingestão Dietética de Referência (DRIs)⁵⁷ de acordo com a faixa etária utilizando os valores recomendados para Ingestão Adequada (AI) ou Quota Dietética Recomendada (RDA) e para Nível de Ingestão Máximo Tolerável (UL) como pode ser visto no **Gráfico 1**, podemos destacar o cálcio com 40% da amostra dentro da recomendação e 60% abaixo; o magnésio com 15% de acordo a AI ou RDA, 45% abaixo e 40% acima do UL; o potássio que 90% apresentaram-se abaixo do recomendado e 10% de acordo; e os folatos com 50% dos utentes dentro dos valores recomendados enquanto 45% encontravam-se abaixo e 5% acima do UL.

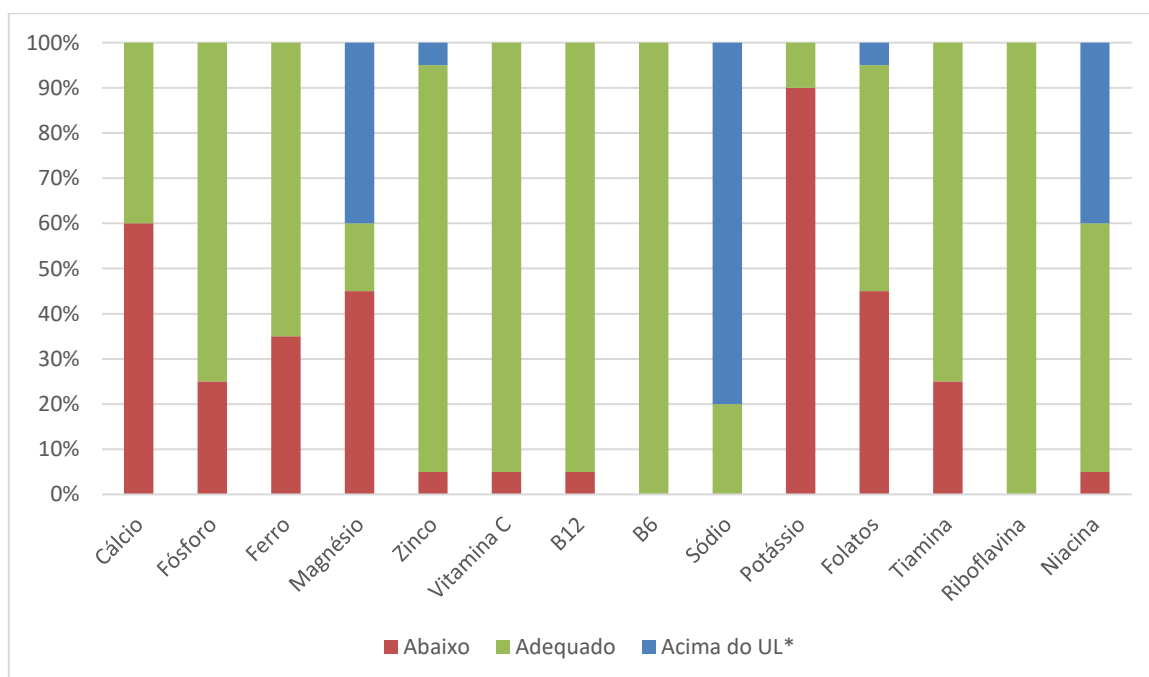


Gráfico 1 – Percentagem de utentes que estão abaixo ou adequado aos valores de Ingestão Adequada (AI) ou Quota Dietética Recomendada (RDA) ou acima do Nível de Ingestão Máximo Tolerável* (UL) para os nutrientes supracitados nesse estudo, 2023.

Destaca-se também que tanto para a vitamina C quanto para a vitamina B12, 95% da amostra estava de acordo com a recomendação para idade e 5% estava abaixo. Em relação a vitamina B6 e a riboflavina, todos os utentes apresentaram valores dentro do recomendado. Para o sódio, 20% estava de acordo com a AI ou RDA enquanto 80% apresentaram valores acima do UL. As vitaminas lipossolúveis não foram contempladas devido a 95% da amostra fazer uso de suplementação.

Relativamente ao consumo de fibras, a média foi de $24,4 \pm 17,8$ g, com 40% da amostra dentro da recomendação da OMS⁵⁸. Já a média de ingestão de ácidos gordos saturados foi de $39,8 \pm 26,3\%$ e toda a amostra excedeu o limite superior recomendado pela OMS⁵⁹; de ácidos gordos moninsaturados foi de $26,7 \pm 21,1\%$, de ácidos gordos polinsaturados foi de $11,2 \pm 6,0\%$ e, por último, de ácidos gordos trans foi de $4,4 \pm 13,0\%$, este último com 95% dos utentes dentro da recomendação da OMS⁶⁰.

Ao dividir a amostra em crianças (até 12 anos) ($n^\circ = 12$) e adolescentes (de 13 a 17 anos) ($n^\circ = 8$) foi visto que as crianças apresentavam médias maiores para a ingestão de energia, glícidos, ácidos gordos saturados, cálcio, ferro e vitamina C como pode ser visto na **Tabela 6**. Quando comparado o grupo de utentes dividido em crianças e adolescentes que estavam abaixo das recomendações de macro e micronutrientes, maior número de doentes com déficit foi encontrado nos adolescentes (**Gráfico 2**).

Tabela 6: Média da ingestão nutricional dos macro e micronutrientes baseado no registo alimentar de 3 dias com a amostra dividida por crianças e adolescentes do estudo.

	Crianças (n = 12)	Adolescentes (n = 8)
Nutrientes	Média ± DP	Média ± DP
Energia	$126,92 \pm 26,6\%$	$124,5 \pm 86,1\%$
Lípidos	$42,33 \pm 8,9\%$	$46,0 \pm 40,6\%$
Ácidos gordos saturados	$20,7 \pm 6,7\%$	$17,0 \pm 11,4\%$
Glícidos	$61,9 \pm 17,6\%$	$54,9 \pm 33,5\%$
Fibras	$22,4 \pm 6,0\text{g}$	$27,4 \pm 28,0\text{g}$
Proteínas	$20,8 \pm 5,0\%$	$20,4 \pm 9,8\%$
Cálcio	$1.262,3 \pm 480,1\text{mg}$	$960,0 \pm 293,5\text{mg}$
Fósforo	$1.302,7 \pm 253,8\text{mg}$	$1.413,3 \pm 604,4\text{mg}$
Ferro	$17,7 \pm 9,8\text{mg}$	$13,5 \pm 7,7\text{mg}$

Magnésio	257,9 ± 82,6mg	267,8 ± 152,6mg
Zinco	13,1 ± 4,9mg	12,8 ± 6,6mg
Vitamina C	194,5 ± 128,2mg	95,0 ± 67,9mg
Vitamina B12	3,7 ± 1,2 µg	4,7 ± 2,8µg
Vitamina B6	2,2 ± 0,7mg	2,6 ± 1,3mg
Potássio	3.168,6 ± 1.087,2mg	3.106,2 ± 1.251,7mg
Sódio	3.279,7 ± 762,7mg	3.117,7 ± 1.157,3mg
Folatos	319,7 ± 115,3µg	300,3 ± 129,8µg
Tiamina	2,0 ± 1,0mg	1,4 ± 1,0mg
Riboflavina	2,0 ± 0,7mg	1,8 ± 0,6mg
Niacina	20,8 ± 6,5mg	23,6 ± 14,0mg

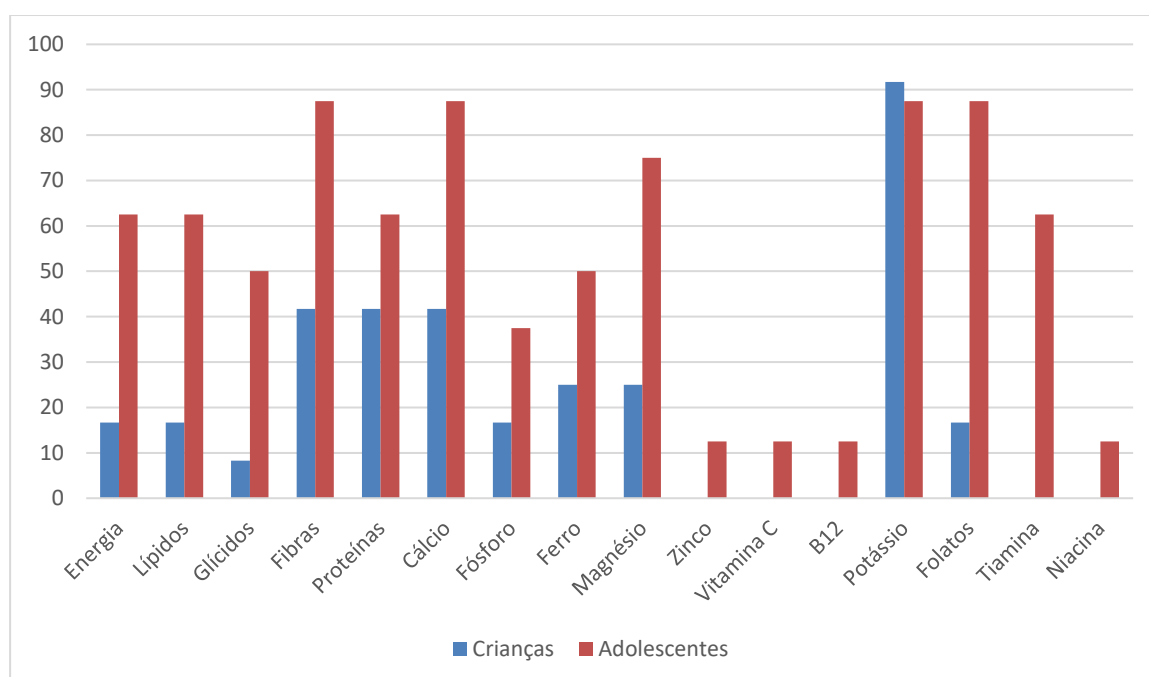


Gráfico 2 – Percentagem de utentes abaixo das recomendações de macro e micronutrientes divididos por crianças (n° = 12) e adolescentes (n° = 8), 2023.

4. Discussão

A variante mais comum nas mutações da FQ é a deleção da fenilalanina em posição 508 (F508del, Δ F508)⁶. O Relatório Anual de Dados da ECFS mostra Portugal com uma prevalência dessa variante (homozigota e heterozigota) pouco acima de 80% em 2021, já dados da Europa estava na faixa de 80%⁶¹ e neste estudo também foi a mutação mais frequente, presente em 70% da amostra. Faz sentido que dos utentes em terapia moduladora 35% faça uso de Kaftrio e 25% de Orkambi, ou seja, 60% dos 70% que possuem a variante F508del, já que ambos os fármacos possuem corretores que apresentam eficácia nessa mutação. De acordo com

a literatura, dentro da variante F508del, 40-50% dos indivíduos são classificados em homocigotos¹, igual percentagem foi encontrada neste estudo (50%).

Foi demonstrado que a proteína c-reativa é preditiva para exacerbações pulmonares durante consultas clínicas e diminui significativamente após o tratamento dessas exacerbações.⁶² Os níveis séricos de proteína c-reativa aumentam em 6 horas em resposta a um processo infeccioso e/ou inflamatório.⁴³ Dos utentes no nosso estudo, 85% apresentaram valores adequados de proteína c-reativa enquanto 15% apresentaram valores aumentados, o que pode sugerir alguma exacerbação pulmonar no momento que foi realizado o exame. Enquanto para a albumina, baixos níveis séricos estão associados as doenças crónicas e a um estado inflamatório,⁴³ contudo em nosso estudo não houve casos de albumina baixa.

No estudo de Sapiejka et al. foi reportada a deficiência de vitamina E em 17 (8%) dos indivíduos com FQ e níveis elevados de vitamina E em 24 (11,4%) dos participantes. Destes avaliados, 82,5% utilizavam suplementação de vitamina E, 8% utilizavam vitamina E em dose muito baixa através de multivitamínicos e 9,5% não faziam uso de suplementação.⁶³ Em contrapartida, no nosso estudo 19 (95%) dos utentes apresentaram níveis séricos adequados e 1 (5%) utente estava com o nível sérico de vitamina E baixo.

Em outro estudo de Sapiejka et al. foi documentado a deficiência de vitamina A em 32 (16,3%) dos indivíduos com FQ e concentrações acima da referência em 3 (1,5%).⁶⁴ No nosso estudo, 17 (85%) dos utentes exibiram níveis séricos adequados para vitamina A enquanto 3 (15%) dos avaliados mostraram níveis séricos baixos.

A deficiência de vitamina K é comum na FQ e um tempo de protrombina prolongado pode ser devido a níveis baixos dessa vitamina. No estudo de Anil et al., todos os participantes apresentaram valores adequados para o tempo de protrombina e nenhum estava recebendo suplementos de vitamina K durante o estudo,⁶⁵ já em nosso estudo o TP/INR encontrou-se aumentado em 5%, adequado em 75% e baixo em 20% da amostra.

Relativamente aos níveis séricos de vitamina D, levando em consideração que 95% dos utentes no nosso estudo fazem suplementação de vitaminas lipossolúveis e 60% fazem suplementação com vitamina D, todos apresentaram valores adequados para a faixa etária. No entanto, 85% não alcançaram o ponto de corte recomendado pela CFF dos EUA de > 30 ng/ml e 25% não alcançaram o limite mínimo de 20 ng/ml recomendado pelas diretrizes europeias de Mineralização Óssea. Isso corrobora com achados em outros estudos, como o de Abu-Fraiha et al., que seguiu o protocolo baseado nas recomendações da CFF para a suplementação de vitamina D, e apesar da melhoria nos valores séricos ao fim do estudo, que reduziram de 50% com níveis abaixo de 20 ng/mL para 27%, apenas 27% dos indivíduos atingiram os níveis acima

de 30 ng/mL⁶⁶, o que demonstra a dificuldade em alcançar as recomendações estabelecidas na literatura na população com FQ, mesmo com a suplementação e a exposição solar considerada suficiente (≥ 30 minutos por dia), que foi relatada em 90% da nossa amostra.

Dos utentes do nosso estudo, 20% em seus exames bioquímicos apresentaram glicemia aumentada. Sabe-se que níveis mais elevados de glicose no sangue promovem a colonização bacteriana nos pulmões.²⁵ Quanto a hemoglobina glicada, todos os que tinham o exame apresentaram-se adequados. No teste de tolerância oral à glicose, 21,4% tiveram a glicemia em jejum aumentada e após 120 minutos do teste 14,3% apresentaram valores aumentados com um dos participantes acima de 200 mg/dL. As diretrizes da ESPEN-ESPGHAN-ECFS consideram que um teste oral de tolerância à glicose de 2 horas com um nível final de glicose plasmática $>$ ou igual a 200 mg/dL determina o diagnóstico de Diabetes enquanto a elevação da glicose plasmática $>$ ou igual a 200 mg/dL em 1 hora, mas a normalização em 2 horas é reconhecida como glicemia indeterminada, um indicador de alto risco para eventual Diabetes.²⁵ No estudo de García et al., 6% dos utentes pediátricos apresentaram DMFQ, 26% tinham uma tolerância à glicose prejudicada, 10% com alteração indeterminada da glicose e 2% com glicemia de jejum prejudicada.⁶⁷

No estudo de Sands et al. ao analisar a doença pulmonar nas crianças e nos adolescentes com FQ através da função pulmonar por FEV1% considerando um valor acima de 70% como leve, entre 40% e 70% moderado e abaixo de 40% grave, teve como resultado 71% dos avaliados classificados em leve, 25% moderado e 4% em estado grave,⁶⁸ já em nosso estudo, usando uma classificação similar, 95% dos utentes foram classificados em leve e 5% em moderado.

Estudos que trazem resultados de exames bioquímicos na população pediátrica com FQ são escassos na literatura, havendo uma dificuldade em encontrar dados comparativos entre estudos que vão além da média do nível sérico do exame proposto.

Em relação ao estado nutricional, no presente estudo a maior parte da amostra apresentou eutrofia (75%) para o z-score IMC/idade. De facto, o sobrepeso pode ser visto nessa população, como foi o caso de nosso estudo assim como em outros, como por exemplo, o estudo transversal realizado num centro pediátrico de FQ em Pittsburg que reportou 15% das crianças com sobrepeso, mesma percentagem encontrada no nosso estudo, e 8% com obesidade.²⁸

A CFF dos Estados Unidos identificou uma tendência clara no aumento da prevalência de sobrepeso ou obesidade nas últimas duas décadas.⁶⁹ Apesar de ainda se verificarem casos de desnutrição em indivíduos com FQ, verifica-se uma redução desta prevalência, muito devido ao sucesso dos programas focados em melhorar o estado nutricional destes doentes.

Lavi et al. relatou que historicamente o crescimento linear reduzido e a baixa estatura estavam presentes em cerca de 20% das pessoas com FQ. Apesar de se verificar uma diminuição desta prevalência, em estudos mais recentes realizados nos Estados Unidos ainda foram encontrados em utentes com menos de 19 anos, valores de 11,5% abaixo do percentil 10 para o peso e 9,8% abaixo do percentil 5 para a altura, utilizando as curvas do CDC e as curvas de crescimento da OMS.⁷⁰

No entanto num estudo na Holanda com critérios mais rigorosos utilizando fórmulas para calcular a estatura alvo baseadas em um estudo de crescimento nacional do próprio país, a baixa estatura estava presente em apenas 1% das crianças.⁷⁰ Já em nosso estudo, quando aplicado o z-score peso/idade todos os avaliados estavam com peso adequado para a idade, e relativamente ao z-score altura/idade, 95% encontrava-se com estatura adequada.

Cenários de baixo peso, baixa estatura, baixo peso para estatura e baixo IMC estão inversamente correlacionados com o estado respiratório e a sobrevivência em crianças e adultos. De forma longitudinal, as mudanças no Z-score correlacionam-se estreitamente com as mudanças no FEV1 (%).⁶⁵ Como visto na literatura, existe uma correlação estreita e bidirecional entre o IMC e a função pulmonar (FEV1).⁶ O que foi exatamente encontrada em nosso estudo, a correlação entre o FEV1 (L) e o IMC. Ou seja, um parâmetro de função pulmonar com um parâmetro de estado nutricional. Lembrando que o estado nutricional na primeira e segunda infância está associado à função pulmonar em idades mais avançadas, até mesmo na idade adulta.⁷¹ Na nossa amostra com baixa prevalência de desnutrição, o FEV1 (%) apresentou-se acima da normalidade para 95% dos utentes.

No nosso estudo, apesar de 75% terem apresentado eutrofia para o z-score IMC/idade, quando feito o percentil IMC para idade, apenas 52,6% (N=19) estava acima do percentil 50, e a CFF recomenda que crianças e adolescentes (de 2 a 20 anos) alcancem um IMC igual ou superior ao percentil 50.⁷¹

Apesar da existência de correlações significativas entre o IMC e os parâmetros clínicos, há limitações quando utilizado o IMC como único parâmetro nutricional.⁷² Em crianças e adolescentes saudáveis, o IMC tem um valor preditivo limitado para a avaliação do estado nutricional, especialmente em casos de baixo IMC, e a utilização das pregas cutâneas para estimativa da gordura corporal complementa a utilização do IMC.⁷³ Encontramos uma correlação entre FEV1 (L) e a PCSE. Apesar de Alicandro et al. sugerirem que as pregas cutâneas do braço predizem melhor a gordura corporal quando comparadas as pregas cutâneas do tronco,⁷³ apenas encontramos uma correlação entre FEV1 (L) e a PCSE, por ser uma prega

cutânea indicadora de gordura central, isso mostra que em nosso estudo os utentes pareciam ter uma maior predisposição para adiposidade central do que periférica.

No que diz respeito ao IMLG, contrariamente ao estudo de Owen et al. que relatou que a FEV1 foi mais fortemente associada ao IMLG do que o IMC⁷⁴, no nosso estudo apesar de ter sido encontrada sim uma correlação entre o FEV1 (L) com o IMLG, a correlação com IMC foi mais forte. Porém ambos mostram a existência de uma associação entre a composição corporal com a função pulmonar em crianças. O impacto que o IMLG tem sobre a função pulmonar do utente fica reforçado com os resultados de um estudo com 114 crianças e adolescentes com FQ onde aqueles com o IMLG abaixo do percentil 10 tinham uma FEV1 (%) 9,5% menor comparado àqueles com o IMLG acima do percentil 10.³⁷

O nosso estudo também encontrou uma correlação entre FEV1 (L) com a MG e o IMG, oposto do encontrado em Tran et al. para este último parâmetro.⁷⁵ Isto pode ser devido ao fato da desnutrição ser prejudicial para a função pulmonar, de forma que um aumento de massa gorda, mas dentro de valores de referência não seria necessariamente desvantajoso para o indivíduo com FQ, já o excesso de gordura sim, por ser inversamente associado à função pulmonar na FQ.³⁷ O que demonstra que a influência que a MG tem sobre o FEV1 (%) não é óbvia. Em Alvarez et al. o FEV1 (%) estava inversamente associado à MG enquanto em Panagopoulou et al. foi relatada uma correlação positiva entre a percentagem de gordura corporal e a função pulmonar.⁷⁶

Em Ritchie et al. valores mais elevados de IMG e IMC foram correlacionados com diminuição no número de internamentos hospitalares enquanto o sobrepeso e/ou obesidade foram relacionados com aumento de internamentos. Isto sugere a existência de um ponto ao partir do qual o IMG e o IMC sejam prejudiciais à saúde de doentes pediátricos com FQ.⁷² No nosso estudo, o número de internamentos no último ano foi baixo com apenas um relato entre os utentes, por isso não foi possível avaliar a presença desta associação.

A maioria dos estudos relata baixa MG em crianças com FQ, o que não foi o caso do nosso estudo, e em alguns estudos há relato de MG comparável, mas maior em gordura central ou visceral.³⁷ Na literatura é bem descrita a associação entre a gordura central ou visceral com o risco de doenças cardiovasculares e na população pediátrica uma razão cintura/altura > 0,5 esteve relacionada a alterações cardiovasculares, e mesmo crianças com peso normal, mas com a razão cintura/altura superior ao ponto de corte, foi visto um perfil metabólico menos favorável.⁷⁷ Com isto em mente em nosso estudo avaliamos a razão cintura/altura e 85% da amostra se encontrava abaixo do ponto de corte, ou seja, não apresentava risco cardiovascular.

Houve uma diferença no nosso estudo quando os utentes foram classificados pela massa gorda, com todos igual ou acima do z-score 0, e pelo índice de massa gorda, com 35% acima ou igual ao z-score 0. Esta diferença pode ser explicada através do facto de que o índice de massa gorda abrange a altura ($IMG = MG [kg]/altura [m]^2$), assim sendo, discrimina melhor a adiposidade que a %MG.⁷⁸ O IMG elimina as diferenças de percentagem de massa gorda associadas à altura, já que indivíduos com a mesma altura podem ter valores diferentes de percentagem de massa gorda, pois este último depende do conteúdo de massa magra. O IMG pode ser útil como indicador para diagnóstico de obesidade e foi sugerido como um indicador melhor no rastreamento da síndrome metabólica quando comparado ao IMC ou a %MG.⁷⁹ No estudo de Alpízar et al. chegou-se a conclusão de que como indicador diagnóstico para a determinação do sobrepeso e da obesidade, o IMG foi o índice mais confiável porque considera a composição corporal, em comparação a %MG e ao IMC.⁸⁰

Sobre a ingestão nutricional da amostra, a média de energia entre os utentes do nosso estudo foi de $125,95 \pm 56,1\%$ face às necessidades estimadas, similar a média encontrada por Forte et al. de $126,45 \pm 28,8\%$ e por Simon et al. de $124,56\%$.^{81,82}

No estudo de Filigno et al., 55% dos pré-escolares estudados não atingiram o mínimo de 110% da recomendação diária adequada de energia⁸³, já em nosso estudo foram 35% os que não atingiram esse mínimo. É relatado, em Gaspar et al., o desafio que é alcançar os 120% de energia e os 40% em lípidos, tendo alcançado em seu estudo, depois de 12 meses, 50% de adequação em energia, um aumento quando comparado ao período da fase pré-intervenção nutricional (38,9%).⁸⁴ Enquanto no estudo de Gaschignard et al. apenas 53% das crianças com FQ conseguiram alcançar as recomendações da ingestão energética total da ESPEN-ESPGHAN-ECFS.⁸⁵

Ao calcular a ingestão das proteínas, a média foi de $20,7 \pm 7,1\%$ face às necessidades estimadas. Enquanto a média da proteína no estudo de Forte et al. foi de $16,2 \pm 3,3\%$ ⁸¹ e em Simon et al. foi de $14,6\%$.⁸² Já em Filigno et al. todas as crianças conseguiram atender a recomendação de proteínas.⁸³

Em todos os seis centros participantes em Calvo-Lerma et al. houve um aumento da ingestão de proteínas após 6 meses do início do estudo e o centro de Lisboa foi o que chegou mais perto da ingestão total de energia recomendada para as proteínas, com uma média de 19%.⁵⁹ Resultado similar encontrado em Epifanio et al. que após aconselhamento nutricional, os participantes apresentaram uma média de ingestão de proteínas de $19,9 \pm 1,7\%$, bem próximo do valor recomendado pela ESPEN-ESPGHAN-ECFS.⁸⁶

Em Simon et al. a distribuição média para os lípidos foi de 29,9% e para os glícidos foi de 55,2%.⁸² Em nosso estudo, a média dos glícidos foi de $59,1 \pm 24,6\%$ e dos lípidos foi de $43,8 \pm 25,6\%$. Já em Forte et al. para os glícidos e os lípidos foi de $50,5 \pm 7,2\%$ e $32,5 \pm 6,1\%$, respectivamente.⁸¹

Dos 56 participantes em Chaves et al., 89% não alcançaram o valor mínimo para a recomendação de lípidos,⁶⁰ enquanto em nosso estudo foram 35% que não alcançaram. Em contrapartida, cerca da metade dos estudados, em Gaschignard et al., alcançaram a ingestão recomendada de glícidos e lípidos e apenas um quarto dos avaliados alcançaram a ingestão recomendada de proteínas.⁸⁵ Em outro estudo, a percentagem média diária de energia proveniente de lípidos situou-se na recomendação mínima de 35%, e apenas 53% das crianças atenderam a esta recomendação, o que Filigno et al. sugeriu que algumas crianças consumiam mais alimentos ricos em lípidos enquanto outras crianças necessitavam de acompanhamento e intervenção nutricional para assegurar o aporte adequado deste macronutriente,⁸³ em nosso estudo mais da metade (55%) da amostra eram maiores consumidoras de alimentos ricos em lípidos.

Quanto aos ácidos gordos saturados, no nosso estudo foi excedido o limite superior recomendado⁵⁹ em todos os utentes, o mesmo aconteceu no estudo de Poulimeneas et al.⁸⁷ A OMS recomenda que a ingestão seja <10% da ingestão energética diária,⁵⁹ o que é um desafio com indivíduos com FQ que possuem necessidades aumentadas tanto para energia quanto para lípidos e ingerem frequentemente alimentos processados. No estudo de Woestenenk et al. foi excedido a recomendação em 53%.⁸⁸ Enquanto no estudo de Calvo-Lerma et al. os ácidos gordos saturados representaram 13,1% da ingestão de energia total.⁵⁹

No que diz respeito aos ácidos gordos trans, em Chaves et al., 85,7% dos avaliados estavam de acordo com a recomendação da *WHO/FAO*, ou seja, com < 1% do VET.⁶⁰ Em nosso estudo, 95% estavam de acordo com o valor recomendado.

Na amostra do estudo de Escobedo-Monge et al., 41% e 47% apresentaram alta ingestão de cálcio e magnésio, respectivamente,⁸⁹ enquanto em nosso estudo 40% e 55% apresentaram valores altos de ingestão para cálcio e magnésio, este último com 40% acima do UL. No estudo de Tham et al. 29,2% dos adolescentes não atingiram a recomendação de ingestão diária para o cálcio⁹⁰ e no nosso estudo dos 60% que não atingiram, 35% eram do grupo dos adolescentes. Relativamente ao fósforo, em Sands et al. a ingestão foi superior ao recomendado nas 89 crianças e adolescentes com FQ, contrariamente ao nosso estudo que não houve valores acima do UL para fósforo, porém 25% da nossa amostra apresentou valores baixos para este mineral enquanto o restante encontrava-se dentro da recomendação.⁹¹

Em Tham et al., a proporção dos utentes que não atingiram a recomendação de ingestão diária para folato aumentou com a idade, de 17,9% naqueles com 5 a 12 anos para 50% naqueles de 13 a 18 anos.⁹⁰ Esse aumento também foi visto em nosso estudo quando a amostra foi dividida em crianças até 12 anos e adolescentes de 13 a 17 anos, das crianças 10% não atenderam as recomendações de folato enquanto para os adolescentes a proporção foi maior (35%). Quanto a recomendação de ferro, 20% dos adolescentes não atingiram a recomendação para idade, resultado similar ao encontrado por Tham et al (20,8%). Também no estudo de Tham et al., foram encontradas médias de ingestão absoluta semelhantes ao nosso estudo para tiamina, vitamina C, folato, sódio e ferro.⁹⁰

Estudos que avaliam micronutrientes na alimentação de utentes com FQ são relativamente escassos na literatura e normalmente quando presentes trazem apenas a média do micronutriente estudado.

5. Conclusão

Graças ao rastreio neonatal, existente em Portugal desde 2013, que permite o diagnóstico precoce; o desenvolvimento da terapia moduladora, que melhora substancialmente os resultados de função pulmonar e estado nutricional; junto ao avanço na terapia nutricional e uma atuação multidisciplinar, ao longo dos anos se observou um aumento na expectativa de vida nas pessoas com FQ. À medida que se investiga novos fármacos e novas terapias se prevê uma melhora futuramente ainda maior e o estado nutricional e a função respiratória continuará sendo critérios importantes na avaliação dos indivíduos com FQ.

Com o propósito de avaliar a ingestão nutricional e o estado nutricional caracterizando a composição corporal, este estudo concluiu, com os resultados apresentados, que na avaliação do estado nutricional do utente é preferível a utilização de IMC devido à facilidade de sua execução e sua correlação bem estudada com a função pulmonar, porém também se deve avaliar a MLG e MG do indivíduo com FQ, visto que estes parâmetros podem estar alterados e serem mascarados com um IMC adequado. De reforçar que mesmo com IMC adequado, poderemos estar na presença de *stunting*, pelo que a altura/comprimento para a idade deve igualmente ser um parâmetro a valorizar. Também pode-se concluir, baseando-se neste e em outros estudos, o desafio que é se manter dentro dos valores, principalmente, de macronutrientes recomendados pelas guidelines, sobretudo ao levar em consideração que cada indivíduo pode encontrar-se em uma fase diferente da doença, sendo assim é importante a avaliação da ingestão nutricional pelo

nutricionista com a periodicidade estabelecida nas guidelines visto que a alimentação tem um papel crucial no estado nutricional e por consequente na função pulmonar desses utentes.

Entre as limitações do estudo, o número pequeno de avaliados da amostra e tratar-se de um estudo transversal, não sendo possível estabelecer relações de causa. Porém mesmo com essas limitações, devido a quantidade pequena de estudos que abordam os parâmetros nutricionais de ingestão nutricional junto aos de estado nutricional na população pediátrica com FQ, justifica-se a realização desse trabalho. Como sugestões para futuros estudos, a possibilidade de trazer uma avaliação da composição corporal desses utentes com a utilização da DXA.

Em resumo, os resultados apresentados neste estudo mostram uma mudança no panorama da FQ, com uma melhora no estado nutricional nessa população pediátrica, porém com uma nova questão a se ter atenção, o sobrepeso e a obesidade, reforçando o papel da equipe multidisciplinar.

6. Referências bibliográficas

1. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells*. 2022 May 28;11(11):1769.
2. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annual Review of Medicine*. 2022 Aug 16;74(1).
3. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021 Sep 16;4(3):220–32.
4. Boon M, Claes I, Havermans T, Fornés-Ferrer V, Calvo-Lerma J, Asseiceira I, et al. Assessing gastro-intestinal related quality of life in cystic fibrosis: Validation of PedsQL GI in children and their parents. Annunziato RA, editor. *PLOS ONE*. 2019 Dec 20;14(12):e0225004.
5. Reinho M da C, Gomes BP, Carvalho F, Borges E. Caring for Adolescents with Cystic Fibrosis, in Portugal: The Nurse's Role. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*. 2020 Dec 22;1–9.
6. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2021 Dec 20;78(6).
7. Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, Verge CF, Waters S, Widger J. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *European Respiratory Review*. 2021 Feb 16;30(159):200293.

8. Bergeron C, Cantin AM. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jun 8;22(12):6193.
9. Slae M, Wilschanski M. Prevention of malnutrition in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2019 Nov;25(6):674–9.
10. Zuloaga N, Vivallos N, Faúndez R, González M, Navarro E, Chavez E, et al. Manifestaciones gastrointestinales en fibrosis quística en una población pediátrica. *Andes Pediatrica [Internet]*. 2021 Aug 23;92(4):526.
11. Ferrari V, Terlizzi V, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jul 13;11(14):4041.
12. Sherwood JS, Ullal J, Kutney K, Hughan KS. Cystic Fibrosis Related Liver Disease and Endocrine Considerations. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2021 Dec;100283.
13. Patel D, Shan A, Mathews S, Sathe M. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients [Internet]*. 2022 Feb 28;14(5):1028.
14. Williams KM, Darukhanavala A, Hicks R, Kelly A. An update on methods for assessing bone quality and health in Cystic fibrosis. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2022 Mar;27:100281.
15. Esposito S, Testa I, Mariotti Zani E, Cunico D, Torelli L, Grandinetti R, et al. Probiotics Administration in Cystic Fibrosis: What Is the Evidence? *Nutrients*. 2022 Jul 30;14(15):3160.
16. Poore TS, Taylor-Cousar JL, Zemanick ET. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: A review of the literature. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021 Jun;21(1).
17. Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis. *Nutrients [Internet]*. 2023 Jan 1;15(3):479.
18. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Jul 2;180.
19. Ng C, Major G, Smyth AR. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Aug 2;2021(8).
20. Roda J, Pinto-Silva C, Silva IAI, Maia C, Almeida S, Ferreira R, et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022 Jan;13:204062232210981.
21. Sposato Sinderholm N, Bjerså K. Manual therapies in cystic fibrosis care: a scoping review. *Chiropractic & Manual Therapies*. 2023 Feb 6;31(1).
22. Rocamora-Pérez P, Benzo-Iglesias MJ, Valverde-Martínez M de los Á, García-Luengo AV, Aguilar-Parra JM, Trigueros R, et al. Effectiveness of positive expiratory pressure on

- patients over 16 years of age with cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2022 Jan;16:175346662210894.
23. Stanford G, Ryan H, Solis-Moya A. Respiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Dec 17.
 24. Frantzen T, Barsky S, LaVecchia G, Marowitz M, Wang J. Evolving Nutritional Needs in Cystic Fibrosis. *Life (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2023 Jun 22;13(7):1431.
 25. 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. *Clinical Nutrition*. 2016 Jun;35(3):557–77.
 26. Pulvirenti G, Sortino V, Manti S, Parisi GF, Papale M, Giallongo A, et al. Pathogenesis, diagnosis, dietary management, and prevention of gastrointestinal disorders in the paediatric population. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 Sep 11;48(1):172.
 27. Neri LC, Simon MI, Ambrósio VL, Barbosa E, Garcia MF, Mauri JF, et al. Brazilian Guidelines for Nutrition in Cystic Fibrosis. *einstein (São Paulo)*. 2022;20:eRW5686.
 28. Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The Changing Landscape of Nutrition in Cystic Fibrosis: The Emergence of Overweight and Obesity. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jan 1;14(6):1216.
 29. Leonard A, Bailey J, Bruce A, Jia S, Stein A, Fulton J, et al. Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* [Internet]. 2023 May 23;S1569-1993(23)001406.
 30. Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice*. 2022 Aug 23;37(5):1074–87.
 31. Egan H, Keyte R, Mantzios M. The Challenges of Eating Well for People Living with Cystic Fibrosis: an Interview Study Exploring the Use of Mindful Eating Approaches and Behaviours to Support Optimal Nutritional Status. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2022 Jan 27.
 32. Ashkenazi M, Nathan N, Sarouk I, Aluma BEB, Dagan A, Bezalel Y, et al. Nutritional Status in Childhood as a Prognostic Factor in Patients with Cystic Fibrosis. *Lung*. 2019 Mar 18;197(3):371–6.
 33. De Marchis M, Ciarella M, Federici A, Di Giovanni D, Fiocchi AG, Bella S. Evaluation of nutritional status through bioimpedance analysis in a group of Cystic Fibrosis patients. *La Clinica Terapeutica* [Internet]. 2022;173(5):471–4.
 34. Marks MP, Heltshe SL, Baines A, Ramsey BW, Hoffman LR, Stalvey MS. Most Short Children with Cystic Fibrosis Do Not Catch Up by Adulthood. *Nutrients* [Internet]. 2021 Dec 10;13(12):4414.
 35. Owen E, Williams JE, Davies G, Wallis C, Grant RL, Fewtrell MS. Growth, Body Composition, and Lung Function in Prepubertal Children with Cystic Fibrosis Diagnosed

by Newborn Screening. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* [Internet]. 2021 Dec 1;36(6):1240–6.

36. Escaldelai FMD, Silva Filho LVRF da, Neri L de CL, Bergamaschi DP. Quality of anthropometric data measured in children and adolescents with cystic fibrosis: a scoping review. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. 2023 Mar 3;41:e2021333.
37. Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* [Internet]. 2021 Dec 1;26:100272.
38. Mielus M, Sands D, Woynarowski M. Improving nutrition in cystic fibrosis – a systematic literature review. *Nutrition*. 2022 May;111725.
39. Yücel A, Pekcan S, Eklioğlu BS, Yüksekaya HA, Ünal G, Yılmaz Aİ. Evaluation of nutritional status and related factors in children with cystic fibrosis. *The Turkish Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022;64(2):274–84.
40. Hollander-Kraaijeveld FM, Lindeman Y, de Roos NM, Burghard M, van de Graaf EA, Heijerman HGM. Non-fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: Implications for clinical practice and research. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 Jan;19(1):153–8.
41. Scully KJ, Jay LT, Freedman S, Sawicki GS, Uluer A, Finkelstein JS, et al. The Relationship between Body Composition, Dietary Intake, Physical Activity, and Pulmonary Status in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2022 Jan 12;14(2):310.
42. McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020 Jun;121(8).
43. Ventura JC, Hauschild DB, Moreira EAM, Pereira LCR, Rosa AF, Barbosa E, et al. C-reactive protein/albumin ratio is associated with lung function among children/adolescents with cystic fibrosis: a three-year longitudinal study. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina* [Internet]. 2018;136(1):29–36.
44. Guo Y, Wei L, Patel SH, Lopez G, Grogan M, Li M, et al. Serum Albumin: Early Prognostic Marker of Benefit for Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy But Not Chemoimmunotherapy. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Sep 1];23(4):345–55.
45. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Frühwald MC, Groß HJ, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017 Jan 1;55(1):102–10.
46. McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message – “keep your waist circumference to less than half your height.” *International Journal of Obesity*. 2006 Jan 24;30(6):988–92.

47. Frisancho RA, New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981 Nov;34(11):2540-5.
48. Olga L, van Beijsterveldt IALP, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, Hokken-Koelega ACS, et al. Anthropometry-based prediction of body composition in early infancy compared to air-displacement plethysmography. *Pediatric Obesity* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Sep 5];16(11):e12818. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34114363/>
49. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, et al. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: a new UK reference child. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2012 Oct 17;96(6):1316–26.
50. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>
51. Green Corkins K, Teague EE. *Pediatric Nutrition Assessment: Anthropometrics to Zinc. Nutrition in Clinical Practice.* 2016 Dec 5;32(1):40–51.
52. Lohman, T.G.; Roche, A.F.; Martorell, R. (1988). *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign, Illinois: Human Kinetics Books.
53. NHANES III Body Measurements (Anthropometry). 1988, <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NCHS/MANUALS/ANTHRO.PDF>.
54. Reiter E, Brugman S, Pike J, Pitt M, Dokoh S, Haussler M. Vitamin D metabolites in adolescents and young adults with cystic fibrosis: effects of sun and season. *J Pediatr* 1985; 106:21–26.
55. Marques M, Pinho O, Almeida MDV. *Manual de quantificação de alimentos. Curso de Ciências da Nutrição da Universidade do Porto; 1ª edição, 1996.*
56. IPAQ. *Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and Long Form; (2005).*
57. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Revista de Nutrição* [Internet]. 2006 Dec 1;19:741–60.
58. Carbohydrate intake for adults and children: WHO guideline [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073593>.
59. Calvo-Lerma J, Boon M, Hulst J, Colombo C, Asseiceira I, Garriga M, et al. Change in Nutrient and Dietary Intake in European Children with Cystic Fibrosis after a 6-Month Intervention with a Self-Management mHealth Tool. *Nutrients.* 2021 May 26; 13(6):1801.

60. Chaves CRM de M, Cunha ALP da, Costa AC da, Costa R de SS da, Lacerda SV. Estado nutricional e distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes com Fibrose Cística. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015 Nov; 20(11):3319–28.
61. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report [Internet]. 2021.
62. Jung D, Dong K, Jang J, Lam GY, Wilcox PG, Quon BS. Circulating CRP and calprotectin to diagnose CF pulmonary exacerbations. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* [Internet]. 2020 May 28.
63. Sapiejka E, Krzyżanowska-Jankowska P, Wenska-Chyży E, Szczepanik M, Walkowiak D, Cofta S, et al. Vitamin E status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Advances in Medical Sciences* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 16];63(2):341–6.
64. Sapiejka E, Krzyżanowska P, Walkowiak D, Wenska-Chyży E, Szczepanik M, Cofta S, et al. Vitamin A status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria* [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 19];16(3):345–54.
65. Hülya Anıl, Gonca Kılıç Yıldırım, Koray Harmanci, Ali Haydar Turhan, Olga Meltem Akay, Özcan Bör, et al. Thromboelastogram as a Tool to Predict Hypercoagulability in Children With Cystic Fibrosis. *Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis*. 2016 Dec 29;24(2):348–52.
66. Mangas-Sánchez C, Garriga-García M, Serrano-Nieto MJ, García-Romero R, Álvarez-Beltrán M, Crehuá-Gaudiza E, et al. Vitamin D Status in Pediatric and Young Adult Cystic Fibrosis Patients. Are the New Recommendations Effective? *Nutrients* [Internet]. 2021 Dec 1;13(12):4413.
67. Escudero García J, Martín Rivada Á, Uribe Posada A, Sanz Santiago V, Argente J, Martos-Moreno GÁ. Carbohydrate metabolism impairment in children and adolescents with cystic fibrosis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Sep 25];69(8):576–83.
68. 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. *Advances in Medical Sciences*. 2015 Sep;60(2):315–20.
69. Szentpetery S, Fernandez GS, Schechter MS, Jain R, Flume PA, Fink AK. Obesity in Cystic fibrosis: prevalence, trends and associated factors data from the US cystic fibrosis foundation patient registry. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022 Apr.
70. Lavi E, Gileles-Hillel A, Zangen D. Somatic growth in cystic fibrosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* [Internet]. 2020 Feb; 27(1):38–46.
71. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Oct 28; 40(06):775–91.
72. Ritchie H, Nahikian-Nelms M, Roberts K, Gemma S, Shaikhkhalil A. The prevalence of aberrations in body composition in pediatric cystic fibrosis patients and relationships with

- pulmonary function, bone mineral density, and hospitalizations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021 Sep; 20(5):837–42.
73. Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, et al. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2015 Nov; 14(6):784–91.
 74. Mason KA, Rogol AD. Trends in Growth and Maturation in Children with Cystic Fibrosis Throughout Nine Decades. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 Jul 12; 13:935354.
 75. Tran JK, Ooi CY, Blazek K, Katz T. Body composition and body mass index measures from 8 to 18 years old in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* [Internet]. 2023 Jun 24; S1569-1993(23)008172.
 76. Nagy R, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, et al. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* [Internet]. 2022 Mar 7 [cited 2022 Mar 21]; 5(3):e220740–0.
 77. Muñoz-Hernando J, Escribano J, Ferré N, Closa-Monasterolo R, Grote V, Koletzko B, et al. Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values. *Clinical Nutrition*. 2022 Feb; 41(2):508–16.
 78. Pereira-da-Silva L, Pitta-Grós Dias M, Dionísio E, Virella D, Alves M, Diamantino C, et al. Fat mass index performs best in monitoring management of obesity in prepubertal children. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Dec 15];92(4):421–6.
 79. Oliveira BR de, Magalhães EI da S, Bragança MLBM, Coelho CCN da S, Lima NP, Bettiol H, et al. Performance of Body Fat Percentage, Fat Mass Index and Body Mass Index for Detecting Cardiometabolic Outcomes in Brazilian Adults. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Oct 25];15(13):2974.
 80. Alpízar M, Frydman TD, Reséndiz-Rojas J de J, Trejo-Rangel MA, Aldecoa-Castillo JMD. Fat Mass Index (FMI) as a Trustworthy Overweight and Obesity Marker in Mexican Pediatric Population. *Children* [Internet]. 2020 Mar 1;7(3):19.
 81. Forte GC, Pereira JS, Drehmer M, Simon MIS dos S. Indicadores antropométricos e de ingestão alimentar como preditores da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012 Aug; 38(4):470–6.
 82. Simon MIS dos S, Drehmer M, Menna-Barreto SS. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009 Oct; 35(10):966–72.
 83. Filigno SS, Robson SM, Szczesniak RD, Chamberlin LA, Baker MA, Sullivan SM, et al. Macronutrient intake in preschoolers with cystic fibrosis and the relationship between macronutrients and growth. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* [Internet]. 2017 Jul 1; 16(4):519–24.

84. Gaspar MCA, Chiba SM, Gomes CET, Juliano Y, Novo NF, Ancona-Lopez F. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. 2002 Apr; 78(2).
85. Gaschignard M, Beaufiles F, Gallet P, Clouzeau H, Menard J, Costanzo A, et al. Dietary intake assessment in children with cystic fibrosis using 3-day food diaries: a single-centre study. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2023; 11:1130792.
86. Epifanio M, Ongaratto R, Pacheco MAD, Guedes F, Steinhaus C, Ferreira CHT. Effect of Protein Intake on Weight Gain and Growth in Cystic Fibrosis Patients. *Medical Research Archives* [Internet]. 2022 Sep 20 [cited 2023 Oct 11];10(9).
87. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Devetzi P, Petrocheilou A, Kaditis AG, Papamitsou T, et al. Adherence to Dietary Recommendations, Nutrient Intake Adequacy and Diet Quality among Pediatric Cystic Fibrosis Patients: Results from the GreeCF Study. *Nutrients*. 2020 Oct 13;12(10):3126.
88. Woestenenk JW, Schulkes DA, Schipper HS, van der Ent CK, Houwen RHJ. Dietary intake and lipid profile in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2017 May 1; 16(3):410–7.
89. Escobedo-Monge MF, Barrado E, Parodi-Román J, Escobedo-Monge MA, Marcos-Temprano M, Marugán-Miguelsanz JM. Magnesium Status and Calcium/Magnesium Ratios in a Series of Cystic Fibrosis Patients. *Nutrients*. 2022 Apr 25;14(9):1793.
90. Tham A, Katz TE, Sutherland RE, Garg M, Liu V, Tong CW, et al. Micronutrient intake in children with cystic fibrosis in Sydney, Australia. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 Jan;19(1):146–52.
91. Sands D, Mielus M, Umławska W, Lipowicz A, Oralewska B, Walkowiak J. Dietary pattern and its relationship between bone mineral density in girls and boys with cystic fibrosis - preliminary report. *Developmental Period Medicine* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 20];19(1):105–13.

ANEXO A – Escala visual analógica de apetite.

Faça uma linha que ligue o quadrado à escala apresentada

O melhor apetite possível



O meu apetite

O pior apetite