Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina

Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Estado nutricional e robustez óssea em crianças e adolescentes portadores de Fibrose Quística

Sofia Maria Soares Castanheira

Orientadora: Professora Doutora Ana Catarina Moreira

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

Lisboa, 2021

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina

Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Estado nutricional e robustez óssea em crianças e adolescentes portadores de Fibrose Quística

Sofia Maria Soares Castanheira

Orientador: Professora Doutora Ana Catarina Moreira

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

Lisboa, 2021

Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa e à Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião a 25 de janeiro de 2022

AGRADECIMENTOS

A todas as crianças e adolescentes que aceitaram participar neste estudo e aos seus representantes legais, pois sem eles não teria sido possível a realização do mesmo.

À Professora Doutora Ana Catarina Moreira pela orientação e disponibilidade demostrada ao longo de toda a realização do trabalho, assim como por todo o conhecimento transmitido.

A todo o Corpo Docente do Mestrado de Nutrição Clínica da Faculdade de Medicina de Lisboa e Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa por toda a sabedoria e conhecimentos que transmitiram ao longo deste percurso.

Aos meus pais, por todo o apoio, dedicação, paciência e sobretudo incentivo de que tudo é possível, sem vocês esta etapa da minha vida não seria possível. À minha irmã, Raquel, por me apoiar incondicionalmente, me motivar a fazer sempre mais a melhor, e ser um exemplo de vida a seguir.

Aos meus avós, António, Maria e Inês, por todos os valores transmitidos que têm pautado toda a minha vida e que fazem de mim aquilo que sou hoje. Obrigada por tudo.

À minha melhor amiga, Mariana, pela amizade de longa data, por crescer comigo e acompanhar cada etapa da minha vida.

Ao Luís, por se demonstrar sempre disponível e pronto a ajudar, por fazer crer que sou capaz nos momentos mais difíceis e por saber que poderei contar sempre com ele aconteça o que acontecer.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

A/I – Altura-para-Idade

BIA – Bioimpedância elétrica

CFF – *Cystic Fibrosis Foundation*

CFTR – *Cystic Fibrosis Trnasmembrane Condutance Regulator*

DHFQ – Doença hepática associada à Fibrose Quística

DMFQ – Diabetes mellitus relacionada à Fibrose Quística

DMO – Densidade mineral óssea

DOFQ – Doença óssea associada à Fibrose Quística

DXA – Absorciometria de Raios-X de dupla energia

ESPEN – *European Society for Clinical Nutritional Metabolism*

FEV1 – Volume expiratório máximo no 1º segundo

FQ – Fibrose Quística

FVC – Capacidade vital forçada

HDE – Hospital de Dona Estefânia

IMC – Índice de Massa Corporal

IMC/I – Índice de Massa Corporal-para-Idade

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*

IPE – Insuficiência pancreática exócrina

MG – Massa gorda

MLG – Massa livre de gordura

NE – Nutrição entérica

P/A – Peso-para-Altura

PB – Perímetro braquial

PC – Perímetro da cintura

PCSE – Prega cutânea subescapular

PCT – Prega cutânea tricipital

P/I – Peso-para-Idade

RhDNase – DNase recombinante humana

RO – Robustez óssea

SIBO – *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*

Vds – Velocidade do som

RESUMO

Introdução: A FQ é uma doença hereditária, com carácter autossómico recessivo, caracterizada por inflamação multisistémica permanente. De entre a ampla diversidade de manifestações clínicas que apresenta, a desnutrição é uma das mais comuns, resultante principalmente da má absorção, diminuição da ingestão energética e do aumento das necessidades. Adicionalmente, também o metabolismo ósseo nestes doentes pode vir a ser comprometido, observando-se uma baixa RO com consequente aumento do risco fratura. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo caracterizar o estado nutricional e avaliar a RO de crianças e adolescentes portadores de FQ.

Materiais e Métodos: Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal. O estado nutricional compreendeu a recolha da história clínica (tipo de mutação, terapêutica farmacológica e nutricional, FEV1 e parâmetros séricos) e de dados antropométricos (peso, altura e IMC). A RO foi avaliada através da avaliação da velocidade do som no rádio e na tíbia, com recurso ao aparelho de ultrassonografia óssea. Foi aplicado o questionário IPAC (versão curta) de modo a avaliar a prática de atividade física e foi considerado um tempo de exposição solar suficiente quando este foi igual ou superior a 30 minutos por dia. Foi estabelecido um nível de confiança de 95%.

Resultados: Segundo o z-score IMC/I, 88% dos doentes apresentou um estado nutricional adequado, no entanto 2 crianças apresentaram comprometimento do peso e 1 criança de altura, quando avaliadas pelos z-score de peso e estatura para a idade, respetivamente. Apesar da maioria dos doentes apresentar RO adequada à idade e sexo, verificaram-se 35,3% e 16,7% casos de osteopenia, quando avaliados no rádio e na tíbia respetivamente. Não se verificaram correlações significativas entre a RO e o estado nutricional, no entanto quando comparado por grupos verificou-se que os valores de FEV1 foram significativamente menores no grupo de RO comprometida. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de acordo com a RO e a prática de atividade física e o tempo de exposição solar.

Conclusão: Embora os dados reflitam uma população que na sua maioria apresentava um adequado estado nutricional segundo IMC, alguns casos de osteopenia foram já verificados na população pediátrica. Torna-se assim imprescindível um acompanhamento em consultas especializadas de FQ que preste cuidados preventivos não só a nível do estado nutricional como também na promoção da saúde óssea desde a infância, promovendo o aumento da sobrevida e da qualidade de vida destes doentes.

Palavras-Chave: Fibrose Quística, Pediatria, Estado Nutricional, Robustez Óssea

ABSTRACT

Introduction: CF is a hereditary disease, with an autosomal recessive character, characterized by permanent multisystemic inflammation. Among a wide range of clinical manifestations, malnutrition is one of the most common, resulting mainly from malabsorption, reduced energy intake and increased needs, with consequent loss of lean mass and depression of immune function. Additionally, deficient bone metabolism may also be compromised, with a low BS with a consequent increase in fracture risk. In this sense, this study aims to characterize the nutritional status and evaluate the BS of children and adolescents with CF.

Materials and Methods: This is an observational, analytical, cross-sectional study. Nutritional status included the clinical history (type of mutation, pharmacological and nutritional therapy, FEV1 and serum parameters) and anthropometric data (weight, height and BMI). BS was assessed by evaluating the speed of sound in the radius and tibia, using the quantitative ultrasound method. The IPAC questionnaire (short version) was applied in order to assess the practice of physical activity and a sufficient amount of sun exposure was considered when this was equal to or greater than 30 minutes per day. A 95% confidence level was established.

Results: According to the BMI z-score, 88% of the patients had an adequate nutritional status, however 2 children had compromised weight and 1 child the height, when evaluated by the z-score of weight and height for age, respectively. Although most patients had adequado BS for age and sex, there were 35.3% and 16.7% cases of osteopenia, when evaluated on the radius and tibia, respectively. There were no significant correlations between BS and nutritional status, however when compared by groups it was found that the mean FEV1 values were significantly lower in the compromissed BS group. No significant statistically differences were observed between BS and physical activity practice and time of sun exposure.

Conclusion: Although the data reflect a population that mostly presented an adequate nutritional status according to BMI z-score, some cases of osteopenia have already been verified in the pediatric population. It is therefore essential to follow up in specialized CF consultations that provide preventive care not only in terms of nutritional status but also in promoting bone health from childhood, promoting increased survival and quality of life for these patients.

Keywords: Cystic Fibrosis, Pediatrics, Nutritional Status, Bone Strength

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS ..... **v**
RESUMO ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1. Fundamentação teórica **1**
1.1. Fibrose Quística **1**
1.1.1. Epidemiologia 1
1.1.2. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas 2
1.1.3. Diagnóstico 9
1.1.4. Tratamentos Atuais 11
1.2. Má-nutrição na Fibrose Quística **16**
1.2.1. Estado nutricional e prognóstico da doença 16
1.3. Avaliação Nutricional **18**
1.3.1. Avaliação clínica 19
1.3.2. Antropometria 19
1.3.3. Dados bioquímicos 21
1.3.4. Ingestão alimentar 21
1.3.5. Outros métodos 22
1.4. Robustez Óssea **23**
1.4.1. Métodos de avaliação da robustez óssea 23
1.4.2. Robustez óssea e Fibrose Quística 23
1.4.3. Contributo da exposição solar e atividade física 25
2. Objetivos **26**
3. Materiais e Métodos **26**
3.1. Amostra e tipo de estudo **26**
3.2. Considerações Éticas **26**
3.3. Metodologia **26**
3.3.1. Dados clínicos 27
3.3.2. Avaliação antropométrica 27
3.3.3. Avaliação da robustez óssea 28
3.3.4. Avaliação do nível de atividade física e exposição solar 28
3.3.5. Tratamento Estatístico 28
4. Resultados **29**
4.1. Caracterização da amostra **29**
4.2. Estado nutricional **31**
4.3. Robustez óssea **32**
5. Discussão **34**
5.1. Caracterização da amostra **34**
5.2. Estado nutricional **36**
5.3. Robustez óssea **37**
6. Conclusão **40**
7. Referências Bibliográficas **42**
ANEXO I **60**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo de diagnóstico da FQ..... 10

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classes de mutações genéticas na FQ 2

Tabela 2:Características demográficas e clínicas da amostra..... 30

Tabela 3: Caracterização da amostra relativamente ao estado nutricional..... 31

Tabela 4: Distribuição das variáveis categóricas relativas ao estado clínico de acordo com o estado nutricional..... 32

Tabela 5: Caracterização da amostra com base do z-score da Vds avaliada por ultrassonografia óssea..... 32

Tabela 6: Correlação entre a RO e o estado nutricional..... 32

Tabela 7: Distribuição das variáveis categóricas por z-score de RO no rádio e na tíbia33

1. Fundamentação teórica

1.1. Fibrose Quística

1.1.1. Epidemiologia:

A Fibrose Quística (FQ) é uma das doenças hereditárias de carácter autossómico recessivo mais comuns na população caucasiana. A maioria dos estudos refere uma incidência de 2500 nados-vivos na população europeia de raça branca, no entanto, nos últimos anos esta parece estar a diminuir para valores entre os 3000 e os 6000, apresentando uma grande variação entre diferentes países[(1)]. Assim, como exemplos de países europeus que apresentam uma maior e uma menor taxa de incidência destacam-se, respetivamente, a Irlanda (1/353) e a Finlândia (1/25000)[(1)]. Já em Portugal, a incidência de FQ estimada é de 1/6000 nados-vivos, por ano[(2)].

Em 2019, dados relativos ao Registo Anual de Doentes com FQ divulgados pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) sugerem que, a nível mundial, a idade média de diagnóstico se situa nos 3 meses, sendo que nos últimos anos se tem verificado um aumento do número total de casos, apresentando até à data um valor de 31199 casos[(3)]. Destes, mais de metade (cerca de 56%) correspondem a adultos, em comparação com os 41% registados em 2004. Este facto pode ser explicado pelo também aumento da esperança média de vida destes doentes, que atualmente ronda os 32,4 anos[(3)].

Apesar de escassos, dados mais recentes divulgados pela Sociedade Europeia de Fibrose Quística apontam que Portugal está entre os 20 países europeus com uma prevalência mais baixa de doentes com FQ, apresentando em 2018 um total de 307 casos, dos quais 50,67% correspondem a doentes de idade pediátrica e 49,33% a doentes de idade adulta[(4)].

A FQ é possivelmente a doença crónica em que a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes melhoraram mais nos últimos 40 anos. Esta melhoria no prognóstico e na qualidade de vida deve-se a múltiplos fatores, essencialmente relacionados com a implementação de unidades especializadas em FQ formadas por equipas multidisciplinares (pneumologistas, gastroenterologistas, microbiologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e farmacêuticos), um diagnóstico precoce para o qual muito tem contribuído o rastreio neonatal e, por fim, a utilização de novas modalidades terapêuticas e tratamento precoce.

1.1.2. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas:

A FQ é caracterizada pela existência de mutações no gene CFTR, localizado no braço longo do cromossoma sete. Este gene é responsável pela codificação de uma proteína denominada *Cystic Fibrosis Transmembrane Condutance Regulator* (CFTR), que controla um canal iónico de cloretos e sódio localizado a nível da membrana apical das células dos epitélios de alguns órgãos, nomeadamente criptas intestinais, pâncreas, vias biliares, aparelho respiratório, aparelho reprodutor, glândulas sudoríparas e túbulos renais[5]. O defeito no transporte iónico a nível das células epiteliais leva ao aumento da viscosidade das secreções produzidas pela maioria das glândulas exócrinas predispondo à proliferação de bactérias e infeção/inflamação multisistémica permanente[6].

Atualmente estão descritas mais de 1500 mutações ao longo de todo o gene CFTR[7]. Esta variedade de mutações é responsável pela ampla diversidade de manifestações clínicas que a doença pode apresentar[8]. Dependendo do mecanismo e da alteração estruturo-funcional da proteína CFTR, estas mutações podem ser classificadas em 6 classes diferentes **(Tabela 1)**[4, 9, 10]. As mutações de classes I, II e III, onde se verifica uma perda completa da função do canal do ião cloreto, abrangem as formas clínicas mais severas e com pior prognóstico, estando correlacionadas principalmente com insuficiência pancreática, início precoce de sintomas, altos níveis de cloreto no suor e infertilidade masculina[11,12]. Por outro lado, as mutações de classes IV, V e VI, cujo efeito é mais sutil na função da proteína CFTR ou permitem que uma pequena quantidade desta seja produzida, são geralmente associadas a manifestações clínicas mais ligeiras correlacionadas com suficiência pancreática, diagnóstico tardio, baixos níveis de cloreto no suor e dano pulmonar intermédio[11].

Tabela 1: Classes de mutações genéticas na FQ

Classe	Defeito molecular ao nível da CFTR	Exemplos de mutações
I	Ausência de produção	G542X; 394ΔTT
II	Defeito no processamento	ΔF508; N1303K; A455E
III	Defeito na regulação do transporte iónico	G551D; R117H
IV	Defeito na condutância	R347H; R334W
V	Produção e transformação inadequada	621+1G>T; 3849+10kbC>T
VI	Ausência de porção C-terminal	S1455X; L1399X

Adaptado de: Matos, B. & Martins, R.[9]

A mutação mais frequente e a primeira que foi identificada pertence à classe II e ocorre por deleção da sequência de três pares de bases (Citosina-Timina-Timina) levando à perda de fenilalanina na posição 508 (ΔF508)[9]. Estima-se que 70% dos casos de FQ a nível mundial correspondam a esta mutação[5-11] e em Portugal entre 60-80%[4]. Todas as outras mutações são na maioria raras, com percentagens abaixo ou pouco acima de 1%[11].

Sistema Respiratório

Embora o aumento do conhecimento sobre o curso natural da FQ tenha levado a abordagens terapêuticas que melhoram a saúde pulmonar, a doença pulmonar continua a ser descrita como a principal responsável pela morbilidade e mortalidade desta doença[5-10,13]. O início do comprometimento pulmonar é variável, surgindo semanas, meses ou anos após o nascimento[13].

É sabido que a proteína CFTR desempenha um papel importante na definição das propriedades que constituem o líquido da superfície das vias aéreas e da mucosa pulmonar[14]. Duas das principais funções do muco das vias aéreas passam pela eliminação de bactérias patogénicas (também designado *clearance* mucociliar) e pelo fornecimento de uma barreira protetora contra a entrada de produtos tóxicos, endógenos e exógenos[13]. O sucesso do *clareance* mucociliar depende da secreção de sal e água para as vias aéreas que, juntamente com as mucinas, formam o líquido periciliar que será posteriormente removido pelos batimentos ciliares ou pela tosse[15]. Ao secretar cloreto e regular direta ou indiretamente a absorção de sódio, a CFTR desempenha um papel fundamental no fornecimento da água necessária para equilibrar a hidratação desses compartimentos.

Na FQ, a disfunção da proteína CFTR impede a correta secreção de cloreto, reabsorção de sódio e transporte de água, levando à hiperconcentração e espessamento de muco[14]. O curso clínico da doença pulmonar é então determinado pelo aumento da viscosidade do muco e diminuição do *clearance* mucociliar que conduz a um ineficaz transporte mucociliar e consequente obstrução das vias aéreas[16]. Os mecanismos locais de defesa pulmonares ficam igualmente comprometidos facilitando, desta forma, o crescimento de bactérias oportunistas que levam ao dano tecidular irreversível e à ocorrência de infeções secundárias e inflamação[13-17]. Dependendo da faixa etária, existe uma grande variedade de microrganismos que podem afetar os doentes com FQ, sendo os mais comuns *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*[18].

Mais frequentemente os primeiros sintomas respiratórios manifestam-se ainda nos primeiros meses após o nascimento e caracterizam-se por tosse persistente, seca de início e posteriormente com broncorreia abundante, consequência do espessamento e aumento da viscosidade das secreções brônquicas. A progressão da doença leva a uma diminuição da capacidade de esforço desencadeando a ocorrência de exacerbações com agravamento da tosse e aumento da produção de muco, acompanhados de dispneia, anorexia, e perda de peso[18]. Pode ainda ocorrer episódios de febre, leucocitose, taquicardia, taquipneia e redução de FEV1 (volume expiratório máximo no 1º segundo), FVC (capacidade vital forçada) e de saturação de oxigénio. As exacerbações são consideradas discretas a moderadas na presença de um declínio modesto na função pulmonar (<10% FEV1), sem novas alterações no Rx do tórax. Pelo contrário, se existirem modificações radiológicas, declínio de mais de 10% no FEV1 e aumento da tosse ou das secreções brônquicas, a exacerbação é classificada como severa[19].

Neste sentido, existe assim uma maior predisposição destes doentes ao aparecimentos de doenças respiratórias crónicas tais como a sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose e, em última instância, falência respiratória levando à eventual morte[16].

Sistema Gastrointestinal

- **Pâncreas:**

O comprometimento do pâncreas na FQ tem como base o funcionamento ineficaz da proteína CFTR. Esta alteração leva à diminuição da concentração de bicarbonato na secreção pancreática e consequente diminuição do conteúdo de água, com redução da fluidez e volume de secreção. O aumento da viscosidade dessa secreção e a sua obstrução nos ductos pancreáticos leva à lesão tecidual através da ativação de enzimas pancreáticas proteolíticas ainda dentro dos ductos, resultando em inflamação crónica e fibrose[20].

A deterioração pancreática nestes doentes é então caracterizada pela perda generalizada de células acinares que são substituídas por tecido adiposo e fibrótico[21]. A redução dos níveis de enzimas digestivas como a lipase e a tripsina, assim como a acidificação do pH duodenal, resultado da baixa concentração de bicarbonato nos fluidos pancreáticos, contribui para que haja má-absorção[22]. Por outro lado, pode ocorrer em alguns doentes, intolerância à glicose e o desenvolvimento de diabetes mellitus relacionada à FQ (DMFQ) como resultado da progressão da doença pancreática, já que o défice de insulina se torna evidente quando há perda de 80% da função das células β[5].

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é a doença pancreática que mais afeta os doentes com FQ, estimando-se uma prevalência de 85-90% casos. A síndrome disabsortiva é a apresentação mais clássica da doença caracterizando-se pela presença de esteatorreia, emagrecimento, distensão abdominal, malnutrição e hipovitaminose (sobretudo de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K)[5,18,23].

É sabido que em 60% dos casos a lesão pancreática se inicia ainda durante a vida intrauterina, no entanto esta também se poderá manifestar no decorrer da evolução da doença até que todo o tecido pancreático acinar seja destruído[20]. Neste sentido, os doentes com diagnóstico de FQ, inicialmente considerados suficientes pancreáticos devem ser periodicamente reavaliados, uma vez que a sua função pancreática se pode degradar ao longo do tempo[23].

- **Fígado e Vias Biliares:**

A doença hepática associada à FQ (DHFQ) está presente em cerca de 5 a 10% dos doentes e constitui a segunda causa de morte na FQ[5]. Apesar da sua etiologia não estar totalmente conhecida, evidências atuais sugerem que a DHFQ está relacionada com um defeito na expressão da proteína CFTR a nível da membrana apical dos colangiócitos e das células epiteliais da vesícula biliar[24].

A secreção de cloretos e de água por parte da proteína CFTR, mantém a solubilidade dos sais e das proteínas biliares assim como a sua correta alcalinização, facilitando a movimentação em direção aos ductos biliares e vesícula. A alcalinização biliar tem uma influência decisiva nas funções digestivas e na solubilidade dos seus componentes orgânicos. Alterações na proteína CFTR podem levar ao comprometimento da secreção e deposição de bílis espessa e viscosa com alcalinidade reduzida, levando à obstrução dos ductos biliares. Consequentemente, uma composição anormal da bílis e o seu fluxo reduzido levam ao aumento da suscetibilidade a agentes infeciosos criando danos nos colangiócitos, inflamação periductal e fibrose periportal[18,24].

A esteatose hepática é a manifestação mais comum da DHFQ, com uma prevalência de 23-75% doentes[25]. As causas da esteatose hepática secundária à FQ ainda não foram totalmente estudadas, mas sabe-se que podem estar relacionadas com a desnutrição, deficiências de ácidos gordos essenciais, carnitina ou colina, stress oxidativo ou resistência à insulina. Uma vez que a esteatose hepática se pode manifestar assintomaticamente numa fase inicial, é aconselhado a realização anual de exames bioquímicos assim como ultrassonografia abdominal, de forma a controlar a progressão

da doença[26]. O envolvimento hepatobiliar pode ainda manifestar-se sob a forma de colestase neonatal, valores elevados isolados de transaminases, fibrose hepática e cirrose focal ou multilobular com ou sem hipertensão portal[24].

- **Intestino Delgado:**

A nível intestinal, a proteína CFTR esta localizada na membrana apical dos enterócitos sendo fortemente expressa ao longo de todo o trato intestinal. No entanto, é no duodeno e no muco secretor das glândulas de Brunner que se observam os níveis mais elevados de RNA mensageiro de CFTR, diminuindo progressivamente até ao íleo[27]. A secreção de bicarbonato é maior na porção proximal do intestino onde contribui para a neutralização do pH ácido do estômago para o meio alcalinizado no duodeno e jejuno. Esta neutralização do ácido pelo bicarbonato suporta igualmente a função máxima das enzimas digestivas do pâncreas exócrino e a solubilidade dos sais biliares do trato biliar[27, 28, 29].
Além de manter um pH luminal adequado para digestão e absorção de nutrientes, o bicarbonato é também necessário para a expansão normal e solubilidade do muco intestinal[27]. Alterações na proteína CFTR contribuem para uma diminuição do bicarbonato levando a um aumento da viscosidade do muco pelo trato intestinal. Por sua vez, o muco espessado serve como um meio propício à colonização de bactérias, alterações na microflora intestinal normal e desenvolvimento secundário de inflamação crónica.
Segundo vários autores, as principais manifestações intestinais incluem: obstrução intestinal, disbiose microbiana, inflamação, desnutrição e dismotilidade intestinal[27, 29, 30].

- <u>Obstrução Intestinal:</u>

A deficiente secreção de bicarbonato promove a acumulação de material fecal viscoso acompanhado de secreções víscidas no intestino, contribuindo para a ocorrência de síndromes obstrutivas intestinais relacionadas à FC como o íleo meconial e a obstrução intestinal distal[18, 29].
O íleo meconial é uma forma de apresentação clínica precoce da FQ que incide em 15 a 20% dos doentes pediátricos, sendo mais comum naqueles com insuficiência pancreática. Quando ocorre, o recém-nascido não elimina o mecónio e apresenta distensão abdominal e vómitos biliosos[18]. A síndrome de obstrução intestinal distal, é mais comum na adolescência e na idade adulta e caracteriza-se pela obstrução do íleo e cólon ascendente[27-30]. Os sintomas não diferem de outros quadros de oclusão intestinal

variando desde dor nos quadrantes inferiores do abdómen, até à distensão abdominal, náuseas e vómitos[5]. A obstrução crónica de baixo grau, como é o caso da obstipação, também se mostrou prevalente em cerca de 26-46% dos doentes portadores de FQ[5,28].

- Disbiose microbiana:

O desequilibro do microbioma intestinal pode resultar de várias causas, entre elas a alteração do microbioma, o uso prolongado de antibióticos e a acumulação de muco e mucina no lúmen intestinal[28].

O sobrecrescimento bacteriano, também conhecido por SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*), está presente em cerca de 30–40% dos doentes com FQ[27] e é caracterizado por episódios de diarreia, distensão abdominal, flatulência, esteatorreia, anemia macrócitica e/ou perda de peso. A SIBO está igualmente associada a episódios de má absorção de nutrientes, incluindo vitamina B12, ferro, ácidos biliares, vitamina D e folato[27-29].

Também o uso prolongado de antibioterapia e a acumulação de muco e mucina no lúmen intestinal aumentam o risco de SIBO. O primeiro, por promover o desenvolvimento de bactérias seletivas resistentes a antibióticos que ocuparão o lugar da microflora intestinal normal erradicada; já o segundo, por fornecer um ambiente propício à proliferação, colonização e crescimento microbiano anormal[29, 31].

- Inflamação:

Existe um aumento de marcadores inflamatórios no lúmen do intestino delgado de doentes portadores de FQ[32], sobretudo de citocinas, constituintes celulares (elastase de neutrófilos, proteína catiónica de eosinófilos) e proteínas plasmáticas (IgG, albumina, alfa-1- antitripsina IgG) em amostras de lavagem intestinal e calprotectina em amostras fecais[30]. Imagens por endoscopia corroboram com o anteriormente descrito ao demonstrarem uma elevada prevalência de lesão no intestino delgado destes doentes, incluindo edema da mucosa, ulcerações e alterações na morfologia das vilosidades[27]. Neste sentido, doentes com FQ têm um risco elevado de desenvolver certas doenças inflamatórias intestinais e autoimunes como é o caso da doença de Crohn e da doença celíaca[27,29,33].

- Desnutrição:

A ausência de secreção intestinal de cloreto e bicarbonato mediada pela CFTR contribui para a acidificação do conteúdo luminal no intestino delgado que, por sua vez, afeta negativamente a ativação de enzimas pancreáticas, a função de sais biliares, a formação de micelas e, consequentemente, a digestão e absorção de gordura. Também o muco altamente viscoso que adere firmemente à mucosa intestinal subjacente, forma uma camada impermeável que cobre o revestimento epitelial e obstrui as criptas intestinais em todo o intestino, prejudicando o contato entre os nutrientes e os enterócitos[34]. Adicionalmente, a inflamação crónica da mucosa e a disbiose intestinal contribuem igualmente para a má absorção na FQ.

- Dismotilidade Intestinal:

A fisiopatologia da dismotilidade intestinal ainda não é totalmente conhecida, no entanto pensa-se que o complexo motor migratório intestinal possa ser diretamente afetado pelo SIBO[27]. A gastroparésia é a manifestação clínica mais comum, estimando-se uma prevalência de 60-80% casos[27, 28].

- **Glândulas Sudoríparas**

Os doentes portadores de FQ não apresentam obstrução nem alterações patológicas *major* das glândulas sudoríparas, no entanto a quantidade dos constituintes do suor encontra-se alterada[5]. A perda de função da CFTR resulta na acumulação de cloro e sódio, originando um suor "salgado", muitas vezes acompanhado de depósitos de cristais de sal na pele. Em momentos de calor, a sudorese excessiva pode levar a perdas maciças de sódio provocando hiponatremia, sob o risco de evoluir para choque ou coma[18, 35].

- **Sistema Reprodutor**

Estudos apontam que cerca de 98% dos indivíduos do sexo masculino com FQ apresentam ausência congénita bilateral dos canais deferentes, resultando num bloqueio do transporte dos espermatozoides dos testículos até à uretra o que origina consequentemente uma azoospermia obstrutiva[36,37]. Apesar do mecanismo exato que leva à obstrução testicular ainda não estar totalmente conhecido, existem duas teorias que o podem explicar. Por um lado, foi proposto que a redução da atividade da CFTR prejudica a troca iónica dentro dos ductos genitais masculinos e predispõe ao aumento da viscosidade intraluminal e ao bloqueio de secreções e muco, resultando na destruição do epidídimo e do ducto

deferente. Por outro lado, a falta de atividade da CFTR pode interferir diretamente na diferenciação do ducto de Wolff e, portanto, compromete a formação inicial das estruturas ductais do sistema reprodutor masculino[36].

Já em indivíduos do sexo feminino, apesar do trato genital apresentar alguns recetores da CFTR, este não mostra alterações que justifiquem uma redução da capacidade reprodutora. No entanto, um aspeto observado em mulheres com FQ é uma diminuição da fluidez do muco uterino no período ovulatório[5].

1.1.3. Diagnóstico:

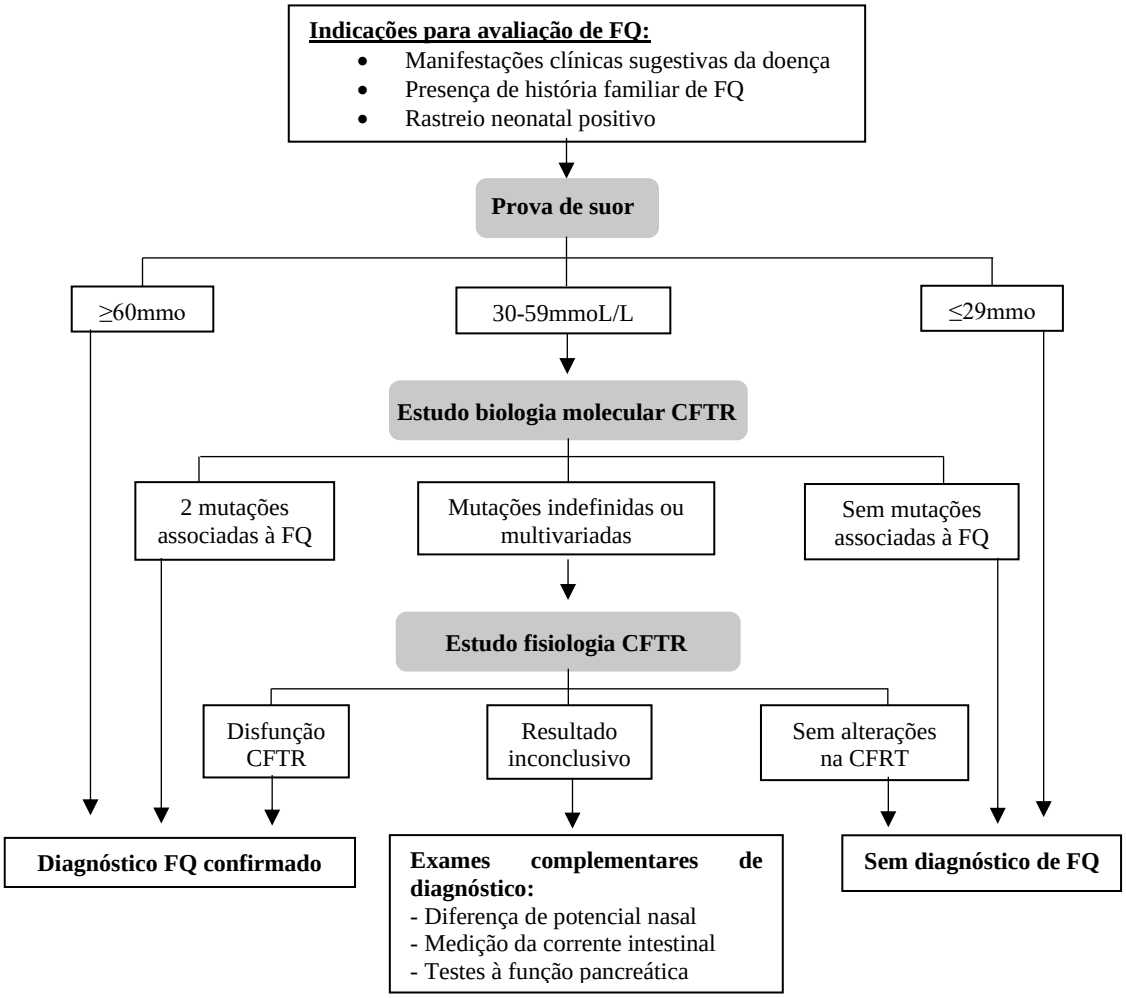
O diagnóstico da FQ é essencialmente clínico sendo que os testes de diagnóstico têm como principal objetivo a sua confirmação, ou, em casos mais atípicos, o seu suporte ou exclusão.

O ponto de partida de diagnóstico inicia-se pela presença de manifestações clínicas sugestivas da doença e/ou presença de história familiar de FQ e/ou um rastreio neonatal positivo, sendo posteriormente confirmado pela prova do suor e análise de mutações na CFTR[38]. A prova do suor é considerada a prova de referência para o diagnóstico de FQ e é diagnóstica em aproximadamente 98% dos casos[39]. Esta prova consiste na análise em termos quantitativos ou qualitativos do suor através da determinação da concentração de eletrólitos, da condutividade ou da osmolaridade. A medição quantitativa do ião cloreto é a medição mais diretamente relacionada com a função anormal da CFTR. Segundo as diretrizes de 2017 publicadas pela CFF, os intervalos de referência dos valores de cloreto no suor podem ser classificados em 3 categorias[38,40]:

- ≤29 mmol/L: dentro dos valores de referência, havendo uma baixa probabilidade de se tratar de FQ
- 30 a 59 mmol/L: valores intermédios, sugestivos, mas não diagnósticos de FQ
- ≥60 mmol/L: valores anormais, indicativo para diagnóstico de FQ

De uma maneira geral, os resultados de cloreto no suor considerados normais não se repetem. No entanto, se um doente apresentar história familiar ou sintomas contínuos indicativos de FQ, determinações adicionais de cloreto no suor e/ou genotipagem de CFTR podem ser realizadas[38]. Em doentes com uma concentração intermediária de cloreto no suor, o teste do suor deve ser repetido (normalmente num intervalo de 2 semanas) e, caso os valores permaneçam intermédios, a avaliação deve prosseguir com outros estudos (estudo genético da CFTR, avaliação da função pancreática e

eventualmente estudos eletrofisiológicos). Em alguns casos, a necessidade de realização de exames complementares de diagnóstico, como a diferença de potencial nasal, a medição da corrente intestinal ou o teste à função pancreática, é fundamental para confirmar a existência ou não de doença. Por fim, valores de cloreto superiores a 60 mmol/L são considerados diagnósticos, devendo repetir-se a prova para confirmação diagnóstica e, seguidamente efetuar o estudo genético de CFTR para pesquisa de mutações causadoras de FQ, de forma a auxiliar a seleção da terapia mais apropriada[38,39,40] **(Figura 1)**.



Traduzido de: Farrell et al.[38]

Figura 1: Algoritmo de diagnóstico da FQ

1.1.4. Tratamentos Atuais:

Atualmente a FQ é uma doença que não tem cura, no entanto a sua terapêutica tem como objetivos fundamentais retardar a deterioração pulmonar e a insuficiência respiratória e manter um estado nutricional adequado. A reabilitação funcional respiratória, o tratamento antibiótico das infeções pulmonares, a administração de enzimas pancreáticas e uma dieta hipercalórica são os principais meios terapêuticos utilizados.

Tratamento da doença pulmonar

Como já referido anteriormente, a doença pulmonar crónica progressiva é a principal causa de morte desta doença. O regime terapêutico padrão para a doença pulmonar inclui cinesiterapia respiratória, uso de agentes mucolíticos, broncodilatadores e agentes anti-inflamatórios, antibioterapia e oxigenioterapia[41].

- **Cinesiterapia respiratória**

A cinesiterapia respiratória tem como principal objetivo a remoção das secreções das vias aéreas de forma a reduzir o risco de infeções respiratórias e retardar a progressão da doença[15,42]. Existe uma grande variedade de técnicas de *clearance* das vias aéreas sendo a drenagem postural a técnica mais convencional. Esta técnica utiliza técnicas de percussão torácica em diferentes posições anatómicas, de forma a facilitar a expulsão das secreções, usando como adjuvante a força da gravidade[42]. Apesar dos benefícios demonstrados, a drenagem postural está muitas vezes associada ao aparecimento de potenciais problemas como a hipoxia, particularmente em doentes com doença pulmonar grave, e refluxo gastroesofágico[43]. Para além disso, trata-se de um procedimento demorado e que requer profissionais especializados, sendo que por vezes a adesão ao tratamento por parte do doente é reduzida[5,43].

- **Broncodilatadores**

Estudos apontam que o uso de broncodilatadores administrados antes da cinesiterapia respiratória têm demonstrado resultados promissores a nível da melhoria da função pulmonar[15,43]. Os agonistas beta-adrenérgicos de curta duração são os mais frequentemente utilizados, estando-lhes atribuídos várias ações tais como o relaxamento da musculatura lisa brônquica, o aumento do *clearence* mucociliar, efeitos diretos sobre as células inflamatórias e na função da CFTR e aderência bacteriana[5].

Embora sejam precisos mais estudos para comprovar a sua eficácia, estima-se que cerca de 50-60% dos doentes a quem são administrados este fármaco apresentam melhorias nos valores de FEV1 e consequentemente da função pulmonar[42].

- **Agentes mucolíticos**

O aumento da viscosidade das secreções na FQ deve-se não só à redução do teor de água, mas também há elevada concentração de DNA extracelular, mediada pela degradação de neutrófilos. Posto isto, o uso de dornase alfa -uma DNase recombinante humana (rhDNase)- demonstrou ter efeitos benéficos na redução da viscosidade das secreções uma vez que decompõe o DNA presente nas mesmas[44]. A sua utilização está associada a uma diminuição do número de exacerbações e hospitalizações e à melhoria da função pulmonar e do FEV1 e FVC, independentemente do recurso a cinesiterapia[5].

Também o uso de agentes osmóticos, como as soluções salinas hipertónicas, contribuem para o aumento da hidratação das vias aéreas melhorando o *clearance* mucociliar e a função pulmonar[42,44].

- **Agentes anti-inflamatórios**

Várias terapêuticas anti-inflamatórias têm sido estudadas em doentes com FQ, entre elas o uso de corticosteróides (orais e inalados) e de anti-inflamatórios não esteróides (como o ibuprofeno).

O recurso à corticoterapia oral ocorre habitualmente por períodos curtos se existem sintomas semelhantes aos da asma, e períodos maiores quando se trata de aspergilose broncopulmonar alérgica[5]. No entanto, estudos e ensaios associados a estes fármacos têm apresentado efeitos colaterais significativos pelo que o seu uso está contraindicado a longo prazo[45].

O uso de corticosteróides inalados tem por base a redução da hiperatividade brônquica, a tosse e a dispneia[5] embora uma revisão sistemática publicada pela Cochrane não demonstrar diferenças significativas na melhoria da função pulmonar e hiperatividade brônquica, sintomas clínicos, número de dias de hospitalização, tolerância ao exercício, e qualidade de vida nestes doentes[46].

Doses elevadas de ibuprofeno demonstraram efeitos positivos na redução da progressão da doença pulmonar, sobretudo em crianças dos 5 aos 12 anos[5,42,44]. No entanto, devem monitorizar-se semestralmente os níveis séricos e os possíveis efeitos colaterais a nível renal e gástrico[5,44].

- **Antibioterapia**

A antibioterapia tem sido vista como um dos pilares mais importantes no tratamento da FQ por contribuir fortemente para o aumento da sobrevida nestes doentes[47]. A realização de exames bacteriológicos de expetoração deve ser solicitada no mínimo anualmente e de preferência a cada três meses, de forma a permitir o reconhecimento precoce de uma possível infeção e consequentemente retardar o agravamento da doença pulmonar[5,48].

Os antibióticos podem ser usados para o tratamento de exacerbações pulmonares com base em infeções agudas, como prevenção para erradicar os organismos patogénicos antes de evoluir para uma forma crónica ou para reduzir a carga bacteriana em doentes cronicamente infetados[42,49]. Os alvos da antibioterapia incluem os microrganismos usualmente relacionados com a FQ, como a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Staphylococcus aureus* e a *Burkholderia cepacia*. A *P. aeruginosa* é o microrganismo mais comumente encontrado em doentes com FQ, sendo também o principal responsável pela deterioração irreversível da função pulmonar e infeção brônquica[18].

- **Oxigenioterapia**

A doença pulmonar na FQ tem caráter progressivo e, nas fases mais avançadas, pode ser acompanhada de hipoxemia e hipertensão pulmonar[41]. O recurso a oxigenioterapia parece ser o tratamento mais indicado para evitar a hipertensão pulmonar porém mais estudos são precisos acerca do uso e benefício desta terapêutica[43].

O recurso a oxigenioterapia de longa duração deve ser ponderada quando a pO2<55mmHg ou a Sat O2<88%[5]. No entanto, uma revisão sistemática concluiu que existe pouca evidência que suporta o uso de oxigenioterapia a longo prazo na redução da mortalidade ou alívio de sintomas. Em contrapartida, doentes que apresentem hipoxia durante o sono ou durante a prática de exercício físico, podem beneficiar desta terapia[50].

- **Transplantação Pulmonar**

O transplante pulmonar é uma opção a considerar no tratamento da FQ, sobretudo em doentes que apresentam doença pulmonar terminal[5]. A FQ constitui a terceira maior indicação para realização de transplante pulmonar a nível mundial e a principal indicação para o transplante pulmonar bilateral[41,51].

Os critérios de referenciação para transplantação pulmonar incluem: FEV1≤30% ou rápido declínio do mesmo; hipoxemia e hipercapnia severas; declínio funcional progressivo associado ao aumento da frequência e duração das exacerbações e

hospitalizações; presença de complicações pulmonares major, como as hemoptises, hipertensão pulmonar ou pneumotórax; e aumento da resistência a antibióticos[5,42,52].

Tratamento da insuficiência pancreática exócrina

Atualmente a medição da elastase fecal é o teste de eleição para o diagnóstico de IPE e para avaliação da sua progressão dada a sua elevada sensibilidade e especificidade[5]. Um valor <200µg/g de elastase nas fezes é indicativo de insuficiência pancreática[39].

A base do tratamento da IPE consiste na reposição de enzimas pancreáticas, tendo como principal objetivo o controlo da má-absorção de nutrientes e gorduras, permitindo uma recuperação nutricional e redução de sintomas. A dose necessária de enzimas pancreáticas é individualizada e varia de acordo com a idade, o peso, a quantidade de gordura ingerida na refeição, sintomas e características das fezes[5, 20,23].

A eficácia do tratamento enzimático pode controlar-se pela avaliação do estado nutricional, pelo controlo dos sintomas digestivos, pela alteração do padrão fecal, e objetivamente pela determinação do coeficiente de absorção da gordura fecal[53]. Este último, trata-se de um método que avalia a relação entre a quantidade de gordura ingerida e a quantidade de gordura excretada, revelando uma sensibilidade de 90-100% e especificidade de 96-100% como indicador de IPE[54,55].

Tratamento Nutricional

A divergência entre as necessidades energéticas e a ingestão real de alimentos, agravada pela má absorção associada, constitui a principal causa de desnutrição na FQ. Uma dieta rica em gordura, hipercalórica, com terapia de reposição enzimática pancreática e suplementação de vitaminas lipossolúveis tem sido considerada o padrão de cuidado nutricional para FQ[56]. Estudos mais recentes apontam que o aumento da ingestão proteica, a fim de manter a massa muscular, pode igualmente melhorar os resultados a longo prazo[57]. Da mesma forma, as evidências sugerem que o aumento da ingestão de ácidos gordos essências, como o ácido linoleico, pode ter impacto na melhoria da sobrevida e no crescimento[58,59].

- **Energia**

Diretrizes publicadas pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) sugerem que os doentes portadores de FQ necessitam de uma maior ingestão de energia do que a população em geral, de forma a atingir um crescimento normal em

crianças e um adequado estado nutricional em adultos[56]. É sabido que as necessidades energéticas variam muito entre os indivíduos, dependendo do grau de má absorção, função pulmonar, nível de inflamação crónica e presença de exacerbações respiratórias agudas. Neste sentido, as diretrizes europeias recomendam para estes doentes uma ingestão alimentar que forneça 120 a 150% das necessidades energéticas recomendadas para a população geral, da mesma faixa etária e sexo. De forma a garantir que as necessidades energéticas são devidamente alcançadas, a distribuição dos macronutrientes em percentual do valor energético total deve ser aproximadamente de 20% de proteína, 35-40% de lípidos e 40-45% de hidratos de carbono[56].

- **Vitaminas Lipossolúveis e sais minerais:**

As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) são suplementadas em todas as crianças que sejam diagnosticadas com FQ. A suplementação deve ser iniciada no momento do diagnóstico, inclusive em doentes assintomáticos e sem insuficiência pancreática[60], e deve ser tomada juntamente com uma refeição rica em gordura e suplementação de enzimas pancreáticas de forma a melhorar a sua absorção[56]. Níveis séricos das vitaminas A, D e E, assim como de protrombina como indicador da função da vitamina K, devem ser medidos pelo menos uma vez por ano, de modo que a dose destas vitaminas possa ser ajustada.

Por outro lado, têm sido descritos défices de alguns minerais em doentes com FQ, nomeadamente sódio, cálcio, ferro e zinco como consequência do aumento da sudorese, má absorção intestinal e inflamação crónica, pelo que em alguns casos a sua suplementação é igualmente recomendada[56].

- **Suporte Nutricional Entérico e Parentérico**

A CFF recomenda o uso de Nutrição Entérica (NE) sempre que os doentes são incapazes de satisfazer as necessidades calóricas e proteicas *per os*, de forma a manter e/ou promover o crescimento e o ganho de peso[61]. Estudos apontam que o uso de alimentação por sonda tem consequências benéficas no estado nutricional destes doentes e consequentemente no ganho ponderal e na função pulmonar[56,61,62]. Quando as necessidades energéticas não são atingidas por via oral e é expectável que o suporte nutricional seja necessário a longo prazo (>3 meses), a gastrostomia é habitualmente a abordagem de primeira linha na FQ[61,63]. Por norma a maioria dos doentes tolera dietas polimérica no entanto, em caso de intolerância, o uso de dietas elementares ou semi-

elementares também demonstrou ter efeitos benéficos[56,61,64]. A CFF recomenda o uso de NE noturna exclusiva quando possível, possibilitando uma ingestão alimentar por via oral durante o dia[64].

A Nutrição Parentérica está apenas indicada em doentes submetidos a cirurgias gastrointestinais major, recessão intestinal e em crianças que apresentem íleo meconial, onde a prescrição de NE é contraindicada[63].

Novas terapêuticas

Na última década, a terapia genética e a farmacoterapia com propriedades modeladoras da CFTR levantaram algumas expetativas para o tratamento da FQ, nomeadamente pela hipótese de se poder administrar o gene da CFTR funcional aos doentes e regular o transporte iónico, respetivamente.

A terapia genética consiste na administração de cópias normais do gene CFTR nas células epiteliais das vias aéreas, de forma a diminuir os defeitos genéticos[65]. A principal dificuldade associada a esta terapia assenta em apurar qual a melhor forma de administrar o material genético nas células-alvo. Algumas técnicas já foram anteriormente testadas, no entanto, vários problemas persistem nestes domínios, nomeadamente a nível da segurança e eficácia[5,30].

Hoje em dia, a única terapia aprovada para corrigir o defeito do transporte iónico na FQ são os modeladores da CFTR. Existem três grandes tipos de modeladores da CFTR: os potenciadores, os corretores e os amplificadores. Os potenciadores são agentes farmacológicos que aumentam o fluxo dos iões cloreto através das proteínas CFTR disfuncionais presentes na membrana plasmática; os corretores promovem uma correta modulação da proteína CFTR tornando-a capaz de se movimentar para a superfície celular; por fim, os amplificadores estimulam o aumento da produção da proteína CFTR[42]. O ivacaftor é, aos dias de hoje, o único modelador da CFTR aprovado pela *Food and Drug Administration*[66].

1.2. Má-nutrição na Fibrose Quística

1.2.1. Estado nutricional e prognóstico da doença:

A forte associação entre o estado nutricional e a função pulmonar nestes doentes é frequentemente descrita por diversos autores. Alguns parâmetros como baixos índices de massa corporal (IMC) ou a depleção de massa muscular, característicos nestes doentes,

estão fortemente associados à diminuição da função pulmonar, assim como ao aumento da frequência de exacerbações pulmonares e hospitalizações e maior risco de mortalidade[67-69].

A desnutrição e, mais recentemente, o ganho de peso inadequado são alterações comumente encontradas em crianças e adolescentes com FQ[69]. Neste sentido, a CFF recomenda que a monitorização do estado nutricional faça parte integrante das avaliações periódicas destes doentes de forma a garantir um bom estado nutricional e consequentemente uma melhoria dos resultados clínicos[64].

Desnutrição

Apesar de dados mais recentes publicados pela CFF demonstrarem uma diminuição da prevalência da desnutrição na população com FQ, resultado sobretudo de um diagnóstico e intervenção cada vez mais precoces, a etiologia da desnutrição é multifatorial, sendo o aumento das necessidades energéticas, a má absorção e a diminuição da ingestão alimentar, as principais condições apontadas para a ocorrência de desnutrição nestes doentes[58, 70].

Alguns autores defendem que as necessidades energéticas nos doentes com FQ estão aumentadas em comparação com indivíduos saudáveis[56,71]. A taxa metabólica basal elevada pode ser causada por defeitos intrínsecos no metabolismo energético presente em determinadas mutações genéticas, levando ao aumento da utilização de energia com maior gasto de adenosina-trifosfato. O principal mecanismo do aumento do gasto energético pode ser atribuído às elevadas concentrações séricas de catecolaminas e à libertação de citocinas durante a resposta inflamatória pulmonar[72]. Deste modo, o aumento das necessidades energéticas correlaciona-se fortemente com a presença de inflamação pulmonar persistente[71].

A diminuição da ingestão alimentar é frequentemente reportada, sobretudo em crianças e adolescentes[56], ocorrendo devido a quadros de anorexia, causada pela libertação de citocinas durante a inflamação e a infeção pulmonar aguda e crónica[73]. A redução da ingestão energética pode estar também associada a alguns sintomas gastrointestinais característicos da doença como o refluxo gastroesofágico, obstipação, síndrome obstrutiva intestinal distal e SIBO[56]. Por outro lado, os efeitos colaterais dos medicamentos podem igualmente contribuir para a diminuição do apetite[73].

Obesidade

Apesar da FQ estar reconhecidamente associada à elevada prevalência de desnutrição, casos de excesso de peso e obesidade têm assumido uma prevalência crescente nos últimos anos entre estes doentes[56,74,75]. Verifica-se uma prevalência de excesso de peso e obesidade, quer na população adulta como na população pediátrica, que varia entre 10 a 30%[75,76]. Este aumento mimetiza a situação observada na população em geral contribuindo para este aumento, não só as melhorias nas terapias médicas e nutricionais como também as modificações dietéticas e o sedentarismo[76,77].

Alguns estudos demonstraram uma diminuição das exacerbações pulmonares e uma melhoria da função pulmonar em doentes obesos portadores de FQ, quando comparados com doentes de baixo peso[78,79], no entanto é necessário considerar os possíveis riscos que possam advir do excesso ponderal. Embora as complicações micro e macrovasculares da obesidade em doentes com FQ não tenham sido ainda amplamente descritas, é previsível que a obesidade aumente o risco de intolerância à glicose e diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e apneia obstrutiva do sono nestes doentes[75,77,78].

1.3. Avaliação Nutricional

De acordo com a *British Dietetic Association*, a avaliação nutricional pode ser definida como o processo sistemático de recolha e interpretação de informações que permitem caracterizar o estado nutricional de um indivíduo[80]. Em doentes com FQ, deve ser dada especial atenção ao estado nutricional, sobretudo em idade pediátrica, pelo que o acompanhamento deve ser feito por uma equipa multidisciplinar de forma a monitorizar o crescimento, fornecer aconselhamento antecipado como forma de prevenção da desnutrição e planear estratégias de intervenção nutricional quando estes doentes apresentam risco de desnutrição ou desnutrição[81].

Habitualmente, uma avaliação nutricional completa inclui a monitorização de parâmetros clínicos, antropométricos, bioquímicos e de ingestão alimentar[82]. A monitorização da maturação sexual recorrendo à classificação de Tanner é igualmente considerada por alguns autores um parâmetro a monitorizar na avaliação nutricional de crianças e adolescentes[83].

1.3.1. Avaliação clínica:

A avaliação clínica pressupõe a realização de um exame físico de forma a detetar a presença de alterações relacionadas com deficiências nutricionais[83]. Neste sentido, o exame físico deve contemplar: (1) exame físico completo à pele, cabelo, olhos, boca, dentes e unhas; (2) avaliação da massa muscular e reservas de gordura subcutânea e (3) avaliação de sinais e sintomas sugestivos de défices de vitaminas e minerais[84].

A avaliação clínica incluí ainda a recolha de dados relativos à história clínica do doente e que afetam ou possam ser afetados pelo estado nutricional como por exemplo a duração da doença atual, sintomas relevantes, testes diagnósticos e terapias, uso de farmacoterapia e fatores de risco para doenças[85].

1.3.2. Antropometria:

A avaliação antropométrica engloba um conjunto de medições quantitativas do corpo humano usadas para avaliar a composição corporal do doente. Embora se trate de um método não invasivo, pouco dispendioso, rápido e fácil de aplicar, é necessário equipamento adequado e preparação do avaliador de forma a garantir medições precisas e reproduzíveis[83]. Quando as medidas antropométricas são obtidas sob as condições adequadas e comparadas com os padrões de referência, o profissional de saúde é capaz de avaliar o estado nutricional do doente e realizar verificações periódicas de forma a monitorizar o seu progresso. As medidas antropométricas mais utilizadas na avaliação do estado nutricional em pediatria são o peso, comprimento/altura, perímetros e pregas cutâneas[83,84,86]. Com estas medidas podem ser calculados índices antropométricos e estimar a composição dos compartimentos corporais.

Peso e comprimento/altura

Por serem medidas diretas e rápidas de avaliar, o peso e o comprimento/altura são as medidas antropométricas mais comumente utilizadas no que toca à avaliação do estado nutricional[82].

O peso é uma medida antropométrica que reflete todos os compartimentos corporais - adiposo, muscular, ósseo, mineral, de órgãos e de fluídos intra e extracelulares – sendo bastante afetado pela presença de patologias ou condições que promovem grandes variações na água total do organismo, como é o caso de edema ou patologia renal[85,86].

O comprimento/altura são medidas que expressam o processo de crescimento linear do corpo humano[86]. Para crianças menores de 2 anos ou com menos de 87cm de comprimento é determinado o comprimento, enquanto que a partir dos 2 anos é determinada a altura[83].

Através da medição do peso e do comprimento/altura é possível calcular os índices antropométricos mais frequentemente utilizados em crianças e adolescentes[87]:

- Peso-para-idade (P/I): permite avaliar se uma criança está abaixo do peso, mas não é recomendado para classificar crianças com excesso de peso ou obesidade. Apesar de detetar a presença de desnutrição, apresenta como principal limitação o facto de não distinguir o tipo de desnutrição, se aguda ou crónica.
- Altura-para-idade (A/I): permite identificar crianças com compromissos a nível do crescimento por desnutrição crónica (stunting) e/ou passada.
- Peso-para-altura (P/A): especialmente útil em situações em que não é possível determinar a idade da criança. Permite identificar crianças com baixo peso para a altura, indicativo de desnutrição aguda (wasting) e/ou recente, assim como de alto peso para a altura e que possam estar em risco de se tornarem obesas.
- Índice de massa corporal-para-idade (IMC/I): especialmente útil para identificar casos de excesso de peso e obesidade. No entanto em situações crónicas não deteta desnutrição.

Para classificação desses índices são frequentemente usados os valores de z-scores ou de percentil e os seus limites indicadores de défice ou excesso. Z-scores de -2 e -3 indicam défices de crescimento e subnutrição moderada e grave, respetivamente e z-scores de +2 e +3 indicam, em crianças com menos de 5 anos, sobrepeso e obesidade respetivamente e, em crianças com mais de 5 anos, obesidade e obesidade severa respetivamente[87,88].

Perímetros

A medição de perímetros corporais é um método bastante utilizado em contexto pediátrico uma vez que permite avaliar mudanças na composição corporal. De entre os perímetros mais utilizados destacam-se o perímetro da cintura (PC), o perímetro braquial (PB) e o perímetro cefálico.

A medição do PC constitui um meio prático e simples de avaliação da distribuição de gordura total, refletindo o grau de adiposidade central[86]. O PB traduz a quantidade de massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG) presentes no braço e pode ser usado na aplicação de fórmulas específicas[86]. Já o perímetro cefálico é um parâmetro

antropométrico altamente correlacionado com o tamanho cerebral, refletindo o seu crescimento[86].

Pregas cutâneas

A medição de pregas cutâneas, como a prega cutânea tricipital (PCT) e a prega cutânea subescapular (PCSE), são um bom indicador das reservas de gordura subcutânea sendo altamente sensíveis às alterações do estado nutricional[83,85]. Os dados relativos às pregas cutâneas permitem, de forma indireta, calcular compartimentos corporais. Por exemplo, a circunferência muscular braquial é derivada do PB e da PCT e permitem avaliar má nutrição proteico – calórica e o tamanho da massa muscular, como indicador das reservas proteicas do organismo[88]. Por outro lado, com o valor da PCT e da PCSE também é possível determinar a percentagem de gordura corporal através da equação de Slaughter[89].

1.3.3. Dados bioquímicos:

Na avaliação do estado nutricional, a determinação de alguns parâmetros bioquímicos pode completar os dados recolhidos da história médica, exame físico e das medidas antropométricas. Os biomarcadores mais frequentemente analisados para avaliar o estado nutricional incluem a dosagem das proteínas séricas, vitaminas e minerais e hemograma[83,84].

A albumina sérica é um dos parâmetros bioquímicos mais frequentemente utilizados na avaliação do estado nutricional. Por ter um período de semi-vida de 14 a 20 dias, a albumina reflete as reservas proteicas a longo prazo. Apresenta uma forte associação com a mortalidade e a gravidade da doença, no entanto apresenta algumas limitações na avaliação do estado nutricional em estados inflamatórios[84].

A dosagem sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, magnésio e vitamina D é muitas vezes solicitada para a avaliação e monitorização da saúde óssea em doentes com FQ[90].

1.3.4. Ingestão alimentar:

A ingestão alimentar é um componente essencial da avaliação do estado nutricional. Para além de fornecer informações sobre a quantidade e a qualidade dos alimentos consumidos, permite caracterizar padrões alimentares e comportamentos familiares e identificar possíveis consumos alimentares desequilibrados (excessivos ou insuficientes)

de forma a adequar a intervenção nutricional[82,85]. Vários são os métodos de recolha da ingestão alimentar, podendo-se optar por abordagens retrospetivas, através da utilização de instrumentos como a história alimentar, a recordação das 24 horas anteriores ou os questionários de frequência alimentar, ou por abordagens prospetivas, através de registos alimentares. Cada metodologia tem o seu objetivo, vantagens e desvantagens, sendo útil e possível a utilização simultânea de mais do que uma delas[91].

1.3.5. Outros métodos:

Para além dos acima mencionados, existem outros métodos que permitem avaliar a composição corporal dos indivíduos destacando-se a absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), bioimpedância elétrica (BIA), métodos de determinação da densidade corporal, como a hidrodensitometria e pletismografia por deslocação de ar ou métodos de imagem, como ressonância magnética ou a tomografia computadorizada. Através destes métodos é possível avaliar diversos compartimentos corporais como por exemplo a MG e MLG, água corporal total, água extracelular, água intracelular ou densidade mineral óssea (DMO).

Segundo uma revisão sistemática, a DXA parece ser o método mais comumente utilizado no que toca a avaliação da DMO em doentes com FQ, uma vez que apresentam uma baixa DMO com consequente aumento do risco fratura[88]. Para além disso apresenta como principal vantagem do ponto de vista nutricional a sua alta precisão e a possibilidade de obter informações sobre a MG e MLG[92,93], sendo frequentemente utilizado como método *gold standard* na validação de outros métodos.

Por outro lado, a mesma revisão sistemática aponta a BIA como o segundo método mais utilizado em doentes com FQ para avaliar a composição corporal[92]. A medição da composição corporal pela BIA é executada através da introdução de uma pequena corrente elétrica, a uma frequência de 50kHz, e posterior registo da oposição diferencial dos tecidos (impedância) ao percurso da mesma. Neste sentido, é possível fazer a distinção de 2 compartimentos corporais: MG que, por conter pouca água e eletrólitos, apresenta maior impedância, e MLG que, por conter níveis elevados de fluídos e eletrólitos, apresenta menor impedância[91]. Hoje em dia, desenvolvimentos tecnológicos vieram aumentar as potencialidades da BIA, permitindo aplicar múltiplas frequências a intensidades diferentes. Como consequência, a BIA por múltiplas frequências permite

também fazer a distinção entre a água intracelular e água extracelular, alargando a sua utilização a doentes com alterações hídricas[91,94].

1.4. Robustez Óssea

1.4.1. Métodos de avaliação da robustez óssea:

Hoje em dia, vários são os métodos disponíveis para avaliação da massa óssea sendo a DXA considerada o método de referência para avaliar o conteúdo mineral ósseo[95-97]. No entanto, este método apresenta algumas limitações relacionadas sobretudo com o custo do equipamento, o consumo de tempo e a utilização de radiação ionizante. Para além disso, a interpretação dos seus dados requer especial atenção quando aplicado em crianças e adolescentes, uma vez que é fortemente influenciado por fatores que estão em constante mudança nesta faixa etária como o peso, a altura, os estádios pubertários e as dimensões do osso[95,97,98].

Em alternativa, a velocidade do som (VdS) medida por ultrassonografia quantitativa foi recentemente proposta como um método de avaliação da robustez óssea (RO). A ultrassonografia óssea é um método de diagnóstico que avalia as propriedades físicas ósseas ionizantes e permite a mensuração da robustez e elasticidade óssea pela transmissão de ondas ultrassónicas através do osso. Tem vindo a revelar-se um método eficaz na avaliação da saúde óssea durante o crescimento, devido à facilidade da avaliação, do relativo baixo custo e pela segurança da avaliação livre de radiação ionizante, quando comparado com outros métodos como a DXA[99]. Na população pediátrica, o rádio e a tíbia constituem as regiões ósseas mais vulgarmente avaliadas por ultrassonografia óssea[99]. Ao contrário da DXA, a VdS não é afetada pelas dimensões do osso e possui maior sensibilidade na medição de ossos com baixo grau de mineralização[100,101].

1.4.2. Robustez óssea e Fibrose Quística:

O aumento da esperança média de vida na FQ permitiu o desenvolvimento de novas complicações clínicas extrapulmonares como a doença óssea associada à FQ (DOFQ). A DOFQ tem início ainda durante a puberdade e vai-se agravando durante a fase adulta[102]. Neste sentido, alguns estudos têm demonstrado uma diminuição da DMO e RO em crianças e adultos jovens portadores de FQ, tendo sido relatadas prevalências de osteopenia e osteoporose que variam entre os 28 a 47% e os 20 a 34%, respetivamente[103].

A etiopatogenese da DOFQ não está totalmente conhecida mas múltiplos fatores de risco específicos da FQ como a administração de glucocorticóides, o baixo IMC, a hipovitaminose D, a diminuição da atividade física, a alteração da absorção de cálcio, as infeções respiratórias e a deterioração da função respiratória, parecem estar envolvidos na sua patogénese[103,104]. Para além disso, estudos demostraram que a proteína CFTR é expressa no metabolismo ósseo pelos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, pelo que parece também existir uma associação direta entre a disfunção da proteína CFTR e a diminuição da DMO, mesmo em doentes que apresentam manifestações clinicas da doença mais leves[103]. Como consequência, os doentes em idade pediátrica não conseguem atingir o pico normal ósseo e os doentes adultos demonstram uma perda óssea acelerada, levando à manifestação precoce de osteoporose[105]. Estas complicações contribuem para a diminuição da qualidade de vida destes doentes e a dificuldades no manuseamento terapêutico.

É durante a puberdade que ocorre o pico da velocidade de crescimento, sendo esta fase especialmente importante no desenvolvimento da densidade óssea. Embora a maioria das consequências patológicas ocorram durante a fase adulta, vários estudos indicam que durante a infância e a puberdade estes doentes atingem cerca de metade da densidade óssea quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma faixa etária[106,107]. Alguns autores apontam os atrasos na puberdade, as infeções crónicas e os desequilíbrios hormonais, como as principais causas que influenciam a redução na formação óssea nestas crianças[102].

Uma das principais preocupações decorrentes da DOFQ centra-se no risco aumentado destes doentes desenvolverem fraturas. As fraturas de vértebras e costelas podem limitar a drenagem eficaz das secreções das vias aéreas, conduzindo a uma maior deterioração da função pulmonar. Por outro lado, alterações na estrutura da parede torácica devido a fratura de vértebras, resultando em deformidades ou cifose, podem causar uma redução na FVC e um padrão de respiração menos eficiente. Por este motivo, alguns centros de transplantação pulmonar consideram a baixa DMO e/ou fraturas uma contraindicação para o transplante, tornando crucial o ganho e a manutenção da massa óssea nesses doentes[108].

Neste sentido, são necessárias medidas preventivas para a otimização da saúde óssea, como a monitorização da robustez óssea e DMO, assim como a prestação de cuidados preventivos desde a infância[103]. De acordo com as *guidelines* europeias, os princípios centrais da prevenção assentam numa abordagem multidisciplinar baseada na prática de

exercício físico regular e na suplementação com cálcio e vitaminas D e K[109,110]. Doentes que apresentem doença óssea grave e alto risco de fratura podem também de beneficiar de terapias farmacológicas específicas desenvolvidas para osteoporose pós-menopausa[110]. Além disso, a CFF recomenda ainda a monitorização da DMO a todos os doentes adultos, assim como em crianças com mais de 8 anos e que apresentem fatores de risco como peso corporal ideal <90%, FEV1 <50% do previsto, toma de 5mg de glucocorticoides/dia, puberdade tardia ou historial de fraturas[111].

1.4.3. Contributo da exposição solar e atividade física:

Como anteriormente referido, fatores essenciais na mineralização óssea e na homeostase do cálcio, como a vitamina D e a prática de exercício físico regular, estão comumente comprometidos nestes doentes.

A causa da hipovitaminose D presente na FQ é multifatorial podendo contribuir, para além da insuficiência pancreática e as alterações da absorção intestinal, outros fatores como a diminuição à exposição solar[112]. Estima-se que cerca de 90 a 95% da síntese de vitamina D provem da exposição solar[113] no entanto alguns destes doentes apresentam uma exposição solar limitada pela fotossensibilidade que muitos antibióticos apresentam ou sobretudo em períodos de agudização pulmonar[108,111,113]. Os défices de vitamina D resultam em desequilíbrios no metabolismo fosfo-cálcico e promovem o aumento dos níveis da hormona PTH. O aumento mediado da PTH promove uma redução da atividade osteoclática nestes doentes, criando locais de fraqueza óssea e uma diminuição da DMO, resultando assim em osteopenia, osteoporose e aumento do risco de fraturas[112,114].

Por outro lado, também o exercício físico de carga é fundamental para a otimização da saúde óssea uma vez que promove a utilização de cálcio no processo de mineralização e estimula a síntese de osteócitos[110]. Devido sobretudo às agudizações e à gravidade da doença pulmonar crónica, doentes com FQ em estádios avançados de doença apresentam uma atividade física reduzida ou inexistente[108]. Estudos demonstraram que a prática de atividade física está associada a uma melhoria da capacidade respiratória e da qualidade de vida e ainda a uma maior DMO em indivíduos com FQ[115, 116].

2. Objetivos

Foram estabelecidos como objetivos gerais deste estudo:

1) Avaliar e caracterizar o estado nutricional através de parâmetros antropométricos e bioquímicos;
2) Avaliar e caracterizar a RO por ultrassonografia óssea no rádio e na tíbia;
3) Avaliar a associação entre a RO e o estado nutricional e outros fatores;

3. Materiais e Métodos

3.1. Amostra e tipo de estudo:

Foi realizado um estudo observacional, analítico e transversal que incluiu 25 crianças e adolescentes portadores de FQ, seguidos em consulta externa no Hospital de Dona Estefânia (HDE), pertencente ao Centro Hospitalar Lisboa Central, entre os meses de janeiro a junho de 2021.

Como critérios de inclusão foram consideradas crianças e adolescentes com idade igual ou inferior a 18 anos portadores de FQ, seguidos em consulta externa no HDE, e que aceitaram a participação no estudo, mediante consentimento informado, livre e esclarecido. Foram considerados como critérios de exclusão crianças e adolescentes portadores de FQ e outras doenças que possam influênciar a recolha dos dados.

3.2. Considerações Éticas:

A todos os participantes e seus representantes legais foi explicado detalhadamente o objetivo e o protocolo do estudo e, posteriormente, pedido a cada responsável a assinatura do Consentimento Informado **(Anexo I)**. Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do HDE, tendo-se respeitado as regras de conduta expressas na Declaração de Helsínquia.

3.3. Metodologia:

A recolha de dados pertinentes à realização do estudo foi efetuada aquando da presença do doente em consulta externa, após aceitação na participação no estudo e assinatura do respetivo Consentimento Informado.

3.3.1. Dados clínicos:

Foram recolhidos dos processos clínicos dos doentes os dados clínicos referentes ao tipo de mutação genética, estadio de Tanner, terapêutica farmacológica e nutricional e parâmetros bioquímicos relevantes (elastase fecal, fosfatase alcalina, cálcio, fosforo, albumina, FEV1) quando indicado. Foram também recolhidos dados demográficos, nomeadamente o sexo e a idade.

3.3.2. Avaliação antropométrica:

A avaliação antropométrica consistiu na avaliação do peso, comprimento/altura e posterior cálculo do IMC (peso/(altura)^2).

O peso foi aferido em quilogramas. Em crianças com menos de 2 anos, a medida foi realizada com a criança deitada, sem roupa, com recurso a uma balança pediátrica eletrónica com escala de 100g. Em doentes maiores de 2 anos, o peso foi obtido com a criança descalça e com o mínimo de roupa possível, utilizando-se igualmente uma balança eletrónica com escala de 100g[117].

A medição do comprimento e altura foi registada em centímetros e metros, respetivamente. Em crianças com menos de 2 anos a medição do comprimento foi feita com recurso a um estadiómetro horizontal apoiado sobre uma superfície plana. A criança permanecia descalça e sem roupas, colocada de barriga para cima e cabeça voltada para o teto, apoiada à parte fixa do estadiómetro, pernas e joelhos esticados e com os pés em posição perpendicular ao solo de forma a obter a medição até aos calcanhares[117]. Em crianças com mais de 2 anos a medição da altura foi feita com recurso a um estadiómetro vertical. Os doentes permaneciam descalços e com o mínimo de roupa possível, os calcanhares juntos, os braços ao longo do corpo e os ombros relaxados, as pernas direitas e a cabeça de acordo com o plano horizontal de Frankfurt[117]. Os calcanhares, os gémeos, as escápulas e a cabeça estavam em contacto com o estadiómetro. A medição foi realizada durante a inspiração[86].

De forma a avaliar o estado nutricional, os doentes foram avaliados de acordo com os seguintes indicadores antropométricos: P/I (0–10 anos), P/A (0–5 anos), E/I (0–19 anos) e IMC/I (0–19 anos). Os z-scores dos índices antropométricos foram obtidos através dos softwares WHO Anthro® e WHO AnthroPlus®, para a faixa etária dos 0 aos 5 e dos 5 aos 19 anos, respetivamente, e classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)[87].

3.3.3. Avaliação da robustez óssea:

A RO foi avaliada através da avaliação da VdS no rádio do braço não dominante (1/3 distal) e na tíbia (porção media), com recurso ao aparelho de ultrassonografia óssea por Sunlight Omnisense® e conforme instruções do fabricante.

Cada ciclo de medição da VdS levou cerca de 30 segundos e o resultado foi expresso em metros/segundo e exibido em conjunto com um valor de T-score e Z-score. Os valores de VdS foram classificados de acordo com os critérios da OMS[118]. Assim, os valores de VdS superiores a um z-score ≥-1,0, foram definidos como população saudável; os valores VdS que variam entre -2,5<z-score<-1,0, foram definidos como osteopenia; e os valores de VdS inferiores a um z-score≤-2,5, foram definidos como osteoporose.

3.3.4. Avaliação do nível de atividade física e exposição solar:

O nível de atividade física foi avaliado através da aplicação da versão curta do questionário IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Esta versão apresenta sete questões, cujas informações estimam o tempo despendido por semana em diferentes dimensões de atividade física, como caminhadas e esforço físico, entre as intensidades leve, moderada e vigorosa. Para interpretar os resultados obtidos foram utilizadas as *Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire– Short and Long Forms*[119].

O tempo de exposição solar foi classificado como suficiente ou insuficiente. Foi considerado um tempo de exposição solar suficiente quando este foi igual ou superior a 30 minutos por dia, e insuficiente quando este foi inferior a 30 minutos por dia[120].

3.3.5. Tratamento Estatístico:

O tratamento estatístico foi realizado com recurso ao programa IBM SPSS Statistics. A análise descritiva consistiu no cálculo de médias, desvio-padrão, mínimo e máximo das variáveis das variáveis contínuas. A utilização de testes paramétricos ou não paramétricos foi estabelecida de acordo com a verificação prévia da normalidade da distribuição de cada variável, analisada através do teste de Shapiro-Wilk.

Para comparar os grupos foi utilizado o teste t-student quando as variâncias tinham uma distribuição normal ou o teste não paramétrico Mann-Whitney quando não se verificou normalidade. Para comparar as 3 categorias do estado nutricional e as variáveis do estado clínico usou-se o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis, uma vez que não se verificou

normalidade e homogeneidade das variâncias. Para a análise de correlação entre a RO e as variáveis independentes quantitativas do estado nutricional recorreu-se ao teste de correlação de Pearson. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p<0,05$.

4. Resultados

4.1. Caracterização da amostra:

As características demográficas e clínicas da amostra estão descritas na **Tabela 2.**

Das 25 crianças incluídas no estudo, 14 (56%) eram do sexo feminino e 11 (44%) do sexo masculino. A média de idades no momento da avaliação foi de 8,4±5,03 anos, variando entre os 4 meses e os 16 anos, sendo a maioria (56%) crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos. Em relação ao estadio de maturação sexual, 48% da amostra apresentava um estadio de Tunner correspondente ao Grau I, sendo indicativo de um estado pré-púbere[123].

Relativamente ao tipo de mutação, a mutação ΔF508 foi encontrada em 17 doentes (68%) sendo 40% homozigótico e 28% heterozigótico.

Quanto à terapêutica farmacológica e nutricional, a reposição de enzimas pancreáticas e a suplementação com vitaminas lipossolúveis foram as terapêuticas mais utilizadas (ambas com 88%), seguida da suplementação em vitamina D, suplementação hipercalórica e o uso de agentes mucolíticos, com 76%, 64% e 60%, respetivamente.

Dos parâmetros bioquímicos (valores séricos) avaliados, o valor médio de albumina foi de 42±4,5g/L, não se tendo verificado défices séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Por outro lado, dos 16 doentes com doseamento de elastase fecal, 14 (87,5%) apresentavam valores <200μg/g, indicativo de mau controlo da insuficiência pancreática. Relativamente aos valores de FEV1, 11 (91,6%) dos 12 doentes com doseamento apresentavam valores de FEV1≥70%.

Cerca de 47,8% das crianças praticava atividade física de forma moderada, no entanto 43,5% praticava menos de 30 minutos de atividade física/dia. Já sobre o tempo de exposição solar, 26,1% apresentava um tempo de exposição solar considerado insuficiente.

Tabela 2:Características demográficas e clínicas da amostra

	n(%) ou média±DP
Sexo (n=25)	
Masculino	11(44)
Feminino	14(56)
Idade (anos) (n=25)	8,4±5,03
Faixa Etária (n=25)	
Neonatos (<1 mês)	0(0)
Bebés (1 mês-2 anos)	2(8)
Crianças (2 anos-12 anos)	14(56)
Adolescentes (12 anos-21 anos)	9(36)
Estadio de Tunner (n=15)*	
Grau I	12(48)
Grau II	1(4)
Grau III	0(0)
Grau IV	2(8)
Grau V	0(0)
Tipo de Mutação (n=25)	
ΔF508 homozigótico	10(40)
ΔF508 heterozigótico	7(28)
ΔF508 ausente	8(32)
Terapêutica Farmacológica e Nutricional (n=25)	
Enzimas pancreáticas	22(88)
Antibioterapia	8(32)
Broncodilatadores	10(40)
Corticosteroides	1(4)
Agentes mucolíticos	15(60)
Vitaminas lipossolúveis	22(88)
Vitamina D	19(76)
Vitamina K	4(16)
Cloreto de sódio	10(40)
Suplementação hipercalórica	16(64)
Função pulmonar (% do previsto) (n=12)	90±18,2
FEV1≤40%	0(0)
FEV1 40-69%	1(8,4)
FEV1≥70%	11(91,6)
Elastase fecal (µg/g) (n=16)	
≥200	2(12,5)
<200	14(87,5)
Albumina (g/L) (n=23)	42±4,5
Desnutrição	1(4,4)
Sem desnutrição	22(95,6)
Fosfatase alcalina (U/L) (n=23)	
Adequado	23 (100)
Baixo	0 (0)
Cálcio (mg/dL) (n=21)	
Adequado	21 (100)
Baixo	0 (0)
Fósforo (mg/dL) (n=21)	
Adequado	21 (100)
Baixo	0 (0)
Atividade Física (n=23)	
Baixa	10 (43,5)
Moderada	11 (47,8)
Vigorosa	2 (8,7)
Exposição solar (n=23)	
Suficiente (≥ 30min/dia)	17 (73,9)
Insuficiente (<30min/dia)	6 (26,1)

*Apenas foram contempladas 15 crianças uma vez que as restantes apresentavam idades que não justificavam a avaliação; FEV1: volume expiratório máximo no 1º segundo; DP: desvio-padrão

4.2. Estado nutricional:

Apesar da maioria da amostra (88%) apresentar eutrofia, 1 doente (4%) apresentou magreza e 2 doentes (8%) apresentaram excesso de peso, segundo o z-score de IMC.
Por outro lado, 12,5% dos doentes apresentaram baixo ou muito baixo peso/idade e 4% apresentaram comprometimento da estatura, quando avaliados pelos z-scores peso/idade e estatura/idade respetivamente **(Tabela 3)**.

Tabela 3: Caracterização da amostra relativamente ao estado nutricional

	N(%) ou média±DP
IMC (kg/m2) (n=25)	16,9±2,46
Z-score IMC/idade (n=25)	-0,20±1,05
Magreza severa	0(0)
Magreza	1(4)
Eutrofia	22(88)
Excesso de peso	2(8)
Obesidade	0(0)
Z-score peso/idade (n=16)	-0,34±1,13
Muito baixo peso/idade	1(6,25)
Baixo peso/idade	1(6,25)
Peso adequado/idade	13(87,5)
Peso elevado/idade	0(0)
Z-score peso/estatura (n=7)	-0,35±1,04
Magreza severa	0(0)
Magreza	0(0)
Eutrofia	7(100)
Excesso de peso	(0)
Obesidade	(0)
Z-score estatura/idade (n=25)	-0,39±0,95
Muito baixa estatura	1(4)
Baixa estatura	0(0)
Estatura adequada	24(96)

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

Ao estudar a influência entre o estado nutricional e o FEV1 e os valores séricos de elastase fecal, conclui-se que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis **(Tabela 4)**.

Tabela 4: Distribuição das variáveis categóricas relativas ao estado clínico de acordo com o estado nutricional

	Estado Nutricional			p
	Desnutrição	Eutrofia	Excesso de Peso/Obesidade	
	N(%) ou média±DP			
Função pulmonar (n=13)				
FEV1≤40%	NA	0(0)	0(0)	
FEV1 40-69%	NA	2(18,2)	0(0)	0,512[a]
FEV1≥70%	NA	9(81,8)	2(100)	
Elastase fecal (µg/g) (n=16)				
≥200	0	1	0	0,203[a]
<200	1	13	1	

[a]Teste Kruskal-Wallis; NA: não aplicável; FEV1: volume expiratório máximo no 1º segundo; DP: desvio-padrão

4.3.Robustez óssea:

Aquando da avaliação da RO por ultrassonografia, observou-se que a maioria da amostra apresentou valores normais de z-score para a Vds no rádio e na tíbia, correspondentes a 64,7% e 83,3%, respetivamente. No entanto, apesar de não se terem verificado indivíduos com osteoporose, 35,5% apresentava valores de osteopenia quando avaliados no rádio, e 16,7% quando avaliados na tíbia **(Tabela 5)**.

Tabela 5: Caracterização da amostra com base do z-score da Vds avaliada por ultrassonografia óssea

	N(%) ou média±DP
Z-score Vds rádio (n=17)	-0,54±0,87
Normal (z-score≥-1)	11(64,7)
Osteopenia (-2,5<z-score<-1)	6(35,3)
Osteoporose (z-score≤-2,5)	0(0)
Z-score Vds tíbia (n=18)	-0,45±0,82
Normal (z-score≥-1)	15(83,3)
Osteopenia (-2,5<z-score<-1)	3(16,7)
Osteoporose (z-score≤-2,5)	0(0)

Vds: velocidade do som; DP: desvio-padrão

Foi estudada a eventual correlação entre a RO e o estado nutricional, no entanto não se verificaram associações estatisticamente significativas entre as variáveis **(Tabela 6)**.

Tabela 6: Correlação entre a RO e o estado nutricional

		z-score rádio	z-score tíbia
z-score peso/idade	r	0,168	0,474
	p	0,601	0,102
z-score altura/idade	r	0,033	0,454
	p	0,901	0,557
z-score IMC	r	0,268	0,095
	p	0,177	0,758

Coeficiente de correlação de Pearson. IMC: índice de massa corporal

Comparou-se o grupo relativo aos indivíduos que apresentaram uma RO normal (Vds z-score≥-1) com o grupo relativo aos indivíduos que apresentaram compromisso da RO (Vds z-score<-1) de forma a estudar a eventual relação entre as diferentes classificações de RO e as restantes variáveis **(Tabela 7)**.

Foi possível concluir que os valores médios de FEV1 foram significativamente menores no grupo de RO comprometida quer no rádio (96,11±21,2 *vs* 87,20±19,37; p=0,045), quer na tíbia (93,88±19,75 *vs* 90±20,65; p=0,048). No que diz respeito aos parâmetros séricos, toma de vitamina D e uso de corticoterapia, estado nutricional, prática de atividade física e a duração da exposição solar não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Tabela 7: Distribuição das variáveis categóricas por z-score de RO no rádio e na tíbia

	RO Rádio		**p**	**RO Tíbia**		**p**
	Normal z-score≥-1 (n=11)	**Comprometida z-score<-1 (n=6)**		**Normal z-score≥-1 (n=15)**	**Comprometida z-score<-1 (n=3)**	
	N(%) ou média±DP			**N(%) ou média±DP**		
Estado clínico e farmacoterapia						
Albumina sérica (g/L)	42,44±3,02	35±15,24	0,443[a]	41,56±4,69	28,60±24,77	0,053[a]
FEV1(%)	96,11±21,2	87,20±19,37	**0,045[a]**	93,88±19,75	90±20,65	**0,048[a]**
Elastase fecal (µg/g)	50,33±35,21	94,29±110,47	0,237[b]	51,20±123,60	93,50±45,7	0,223[b]
Fosfatase alcalina sérica (U/L)	241,50±39,74	201,83±74,12	0,269[b]	220,60±63,64	180±97,68	0,429[a]
Cálcio sério (mg/dL)	8,82±2,96	7,16±4,42	0,256[b]	9,8±2,60	8,9±0,14	0,339[b]
Fosforo sérico (mg/dL)	4,40±1,54	3,76±2,39	0,865[b]	4,70±1,60	4,59±1,46	0,524[b]
Suplementação Vitamina D	9(69,2)	4(30,7)	0,440[b]	11(84,6)	2(15,3)	0,238[b]
Uso de corticoterapia	1(100)	0(0)	0,439[b]	1(100)	0(0)	0,365[b]
Estado nutricional						
z-score Peso	-0,38±0,94	-0,13±1,02	0,669[a]	-0,29±0,97	-1,61±0,97	0,154[a]
z-score Altura	-0,43±0,76	-0,39±0,98	0,912[a]	-0,44±0,85	-1,21±1,76	0,251[a]
IMC	17±2,27	16,33±2,88	0,609[a]	16±2,52	15±1,85	0,352[a]
z-score IMC	-0,33±0,74	-0,04±1,81	0,973[a]	-0,20±1,17	-0,78±1,65	0,645[a]
Atividade Física						
Baixa	5(50)	0(0)	0,089[b]	5(38,4)	1(33,3)	0,882[b]
Moderada	4(40)	4(80)		6(46,1)	2(66,7)	
Vigorosa	1(10)	1(20)		2(15,5)	0(0)	
Exposição Solar						
Suficiente (>30min/dia)	7(70)	5(100)	0,186[b]	11(84,6)	2(66,6,3)	0,487[b]
Insuficiente (<30min/dia)	3(30)	0(0)		2(15,4)	1(33,4)	

[a]Teste t para 2 amostras independentes; [b]Teste de Mann-Whitney; RO: robustez óssea; FEV1: volume expiratório máximo no 1º segundo; IMC: índice de massa corporal

Foi ainda efetuada uma abordagem exploratória adicional de forma a tornar a distribuição da amostra entre os grupos mais homogénea. Neste sentido, procedeu-se à comparação entre os doentes de acordo com o z-score de RO inferior e superior à média. Os resultados apenas reforçaram a existência de diferenças significativas entre as médias de FEV1 no rádio (87,20±19,37 *vs* 96,11±21,15; p=0,046) e na tíbia (80,84±23,56 *vs* 95,22 ±9,75; p=0,037), não se tendo verificado diferenças significativas entre as restantes variáveis categóricas.

5. Discussão

5.1. Caracterização da amostra:

Desde a descoberta do gene da FQ que mais de 1500 mutações já foram identificadas. A mutação mais frequente corresponde à ΔF508, corroborando com os resultados do presente estudo uma vez que esta mutação estava presente em cerca de 68% dos doentes, indo de encontro aos 60-80% encontrados em Portugal[4]. Já desde a década de 90 que se descrevem associações entre a mutação ΔF508 e a frequência e gravidade das manifestações clínicas do trato gastrointestinal, apresentando a IPE uma correlação significativa, sobretudo na presença de ΔF508 homozigótico[122,123]. Posto isto, é possível concluir que a população estudada apresenta maior predisposição de complicações associadas à FQ quando comparada a uma população com uma menor frequência da mutação ΔF508. Assim, a presença de elastase fecal<200, diagnóstico de IPE, na maioria dos doentes (87,5%) que realizaram essa avaliação, pode estar associada à frequência do genótipo. A terapêutica nutricional de suplementação de enzimas pancreáticas está descrita nas *guidelines* europeias como uma das terapêuticas de primeira linha no cuidado nutricional para FQ[56], tornando-se fundamental para corrigir a má digestão e consequente má absorção, bem como o desequilíbrio energético associado[62-64]. Constatou-se que cerca de 88% dos doentes fazia reposição de enzimas pancreáticas o que numa população que apresenta na sua maioria um comprometimento da função pancreática pelo doseamento de elastase fecal é indicativo que a terapêutica está adequada.

Segundo Sciuca et al., parece existir igualmente uma forte associação entre função pulmonar e a presença da mutação ΔF508 expressa por valores baixos de FEV1 e FVC[124]. Tais resultados não se verificaram no presente estudo, uma vez que 91,6% dos doentes com doseamento de FEV1 apresentaram valores de FEV1≥70%. O uso de

terapêutica farmacológica como os agentes mucolíticos, broncodilatadores, agentes anti-inflamatórios e antibioterapia pode ser apontada como a principal causa da promoção da manutenção da função pulmonar nestas doentes.

Relativamente à avaliação dos parâmetros analíticos, verificou-se que a maioria dos doentes (95,6%) apresentou valores de albumina sérica adequados, o que pode ser explicado pela adequada terapêutica nutricional a que estes doentes estão submetidos. Embora a albumina apresente uma forte associação com a mortalidade e a gravidade da doença, parece ter pouca sensibilidade em situações que alterem o compartimento hepático, tais como infeção, doença hepática e lesão tecidual, comuns neste tipo de doentes[84]. Por esta razão, esta proteína plasmática não deve ser utilizada como critério isolado para avaliação do estado nutricional nestes doentes, tornando-se evidente a necessidade de associá-la a outros indicadores nutricionais, tais como a antropometria, a composição corporal, a ingestão alimentar e a avaliação global subjetiva, para uma avaliação fidedigna do estado nutricional.

A monitorização sérica de certas vitaminas e minerais como a vitamina D e K, o cálcio e o fósforo assim como a fosfatase alcalina estão implicados na avaliação da saúde óssea e prevenção da osteoporose[125]. Neste estudo, os níveis séricos de cálcio, fósforo e fostase alcalina dos doentes que possuíam esse doseamento foram analisados não se tendo verificado nenhum caso de défice nesses parâmetros. Resultados semelhantes foram observados por Lee et al., que concluíram que, na ausência de infeção e exacerbações pulmonares, os certos parâmetros séricos como o cálcio, cobre e ferro se encontravam dentro dos valores normais em doentes com FQ [126].

Neste estudo, cerca de 47,8% dos doentes praticavam atividade física moderada. Resultados semelhantes foram observados por Dassios et al, que também encontraram uma população com FQ fisicamente ativa[127]. No entanto, cerca 43,5% relatou uma atividade física baixa. É de conhecimento que doentes com FQ possam apresentar algumas limitações no que toca à realização habitual de exercício físico devido sobretudo às diversas comorbilidades associadas à doença[108].

É sabido que grande parte da síntese de vitamina D provém de uma adequada exposição solar. No presente estudo, a maioria dos doentes (73,9%) relatou possuir uma exposição solar suficiente, no entanto estudos sugerem que estes doentes tendem a ter menos reservas de vitaminas D por apresentarem menor gordura corporal em comparação com indivíduos saudáveis[113]. Neste estudo, o doseamento sérico de vitamina D não foi avaliado, pelo que não foi possível confirmar tal situação.

5.2. Estado nutricional:

Em relação ao estado nutricional, observou-se que a maioria dos doentes eram eutróficos (88%) e que apenas 1 doente (4%) apresentava magreza, segundo o z-score de IMC. Um estudo realizado por Fiates et al. revelou igualmente uma amostra que na sua maioria apresentava eutrofia pelo IMC, no entanto a percentagem de doentes desnutridos foi bastante superior (22,7%)[128]. Também um estudo realizado em Itália e nos Estados Unidos, com respetivamente 900 e 113 crianças portadoras de FQ, relatou uma percentagem de crianças desnutridas de 21% e 26,8% [129, 130]. Embora a FQ esteja fortemente associada à presença de desnutrição, cada vez mais são os estudos que revelaram percentagens de excesso de peso e obesidade entre estes doentes. Kastner-Cole et al. relataram que 9% dos doentes pediátricos com FQ apresentavam risco de excesso de peso e que 1% possuía obesidade[79]. Também um estudo desenvolvido na Irlanda revelou que 13% das crianças com FQ possuíam excesso de peso ou obesidade[131], enquanto que Haroun et al. documentou uma tendência para o aumento de gordura abdominal em crianças com FQ em comparação com crianças saudáveis[132]. No presente estudo, verificou-se que 8% das crianças apresentava excesso de peso segundo o z-score de IMC, corroborando com os estudos anteriormente descritos. Acredita-se que com o avanço das terapêuticas nutricionais e farmacológicas e o aumento da sobrevida, associado ao quadro de transição nutricional, levante a questão de que esta população possa vir a sofrer o impacto das doenças crónicas não transmissíveis relacionadas ao excesso de peso e obesidade, o que poderá cursar com um pior quadro de evolução da FQ.

Considerando os índices antropométricos, verificou-se que 2 doentes apresentavam comprometimento do peso, sendo que um deles tinha muito baixo peso para a idade. Em relação ao z-score estatura/idade, apenas um doente apresentava comprometimento da estatura, apresentando estatura muito baixa para a idade. Ressalva-se que quer o baixo peso como a baixa estatura interferem na sobrevida destes doentes, por influenciar o desenvolvimento pulmonar[133]. Assim, sugere-se que o crescimento e o estado nutricional na infância podem ser fortes preditores da gravidade da doença pulmonar, o que é reforçado por Yen et al., que mostraram que as crianças que apresentavam percentis de peso e altura mais elevados aos quatro anos possuíam menos exacerbações pulmonares e menor tempo de internamento, e tinham uma melhor sobrevida aos 18 anos[134]. Por outro lado, vários são estudos que indicam que a idade de diagnóstico da doença é um fator

importante para o estado nutricional destes doentes, revelando associações significativas entre um diagnóstico tardio e um deficiente estado nutricional[135,136,137]. Porém, a idade de diagnóstico não foi contemplada no presente estudo, o que pode ser considerada uma limitação.

Ao contrário do esperado e concluído por diversos autores[69, 138-140], neste estudo não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a função pulmonar e o estado nutricional. Neste caso, o tamanho da amostra pode ter influenciado os resultados pois apenas 13 dos 25 doentes incluídos no estudo apresentavam avaliação da função pulmonar. Alguns estudos demonstraram que doentes obesos portadores de FQ possuem melhorias da função pulmonar[78,79], o que vai de encontro ao verificado no presente estudo, pois todas as crianças com excesso peso/obesidade apresentaram valores de FEV1≥70%. Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de elastase fecal e o estado nutricional. Apenas 1 criança com doseamento sérico de elastase fecal apresentou valores ≥200, o que vem corroborar com Hanna & Weiner que concluíram que a presença insuficiência pancreática é independente do estado nutricional do doente[77].

5.3. Robustez óssea:

A RO foi avaliada no rádio e na tíbia através do aparelho de ultrassonografia óssea. A maioria dos estudos encontrados utilizam a DXA para avaliar a DMO dos doentes pediátricos com FQ pelo que se torna difícil comparar os resultados do estudo com os da literatura. Apenas um estudo foi encontrado onde se avaliou a RO no calcâneo, por ultrassonografia óssea, em doentes adultos portadores de FQ[141]. Assim, é possível concluir que o presente estudo surge como uma das primeiras contribuições relativamente à avaliação da RO por ultrassonografia óssea na população pediátrica, atendendo à inexistência de estudos nesta população.

De um modo geral, os resultados refletem uma amostra com valores de RO dentro dos limites de normalidade, o que pode contribuir para que estes doentes, na sua maioria, apresentem um bom estado nutricional segundo o IMC e um quadro clínico estável. No entanto, referente à RO, alguns casos de osteopenia foram identificados, com uma prevalência de 35,5% quando avaliado no rádio e 16,7% quando avaliado na tíbia. Frangolias et. al. mostraram prevalências de osteopenia e osteoporose numa população jovem portadora de FQ de 72% e 13%, respetivamente, quando avaliado por DXA[116], o

que de acordo com Cummings et al sugere um risco três vezes maior de fratura em comparação com indivíduos da mesma idade e sexo com DMO normal[142].

Ao contrário do esperado e concluído por diversos autores[143-145], não se verificou uma correlação significativa entre a RO e o estado nutricional. Importa referir que a grande diferença entre o presente estudo e os anteriormente citados prende-se com o tamanho da amostra uma vez que todos os estudos apresentavam uma população de estudo constituída por 30 ou mais doentes, pelo que os nossos resultados podem ser explicados pelo reduzido tamanho da amostra uma vez que a avaliação da RO no rádio e na tíbia foi apenas realizada em 17 e 18 doentes, respetivamente.

Quando comparados os grupos de RO normal e RO comprometida, verificou-se que a média de FEV1 foi significativamente menor no grupo de RO comprometida no rádio e na tíbia, o que corrobora com os resultados encontrados por Donadio et al.[103]. O mesmo se verificou no grupo de doentes que apresentou valores de RO inferiores à média em ambas as avaliações. Esses resultados estão de acordo com diversos autores que classificam o FEV1 como um marcador robusto de gravidade da doença pulmonar, estabelecendo uma relação direta com a massa óssea em todas as idades[146,147]. Estudos prévios demonstraram que a redução da função pulmonar está associada ao aumento da presença de mediadores inflamatórios, levando a um impacto das citocinas e interleucinas sobre a mineralização do conteúdo ósseo, uma vez que se observa um aumento da reabsorção óssea em períodos de exacerbação pulmonar[148,149].

A regulação do metabolismo fosfo-cálcico assim como a função da enzima fosfatase alcalina, estão descritos na literatura como importantes reguladores da saúde óssea, tendo um papel ativo na formação e manutenção dos ossos[150,151]. Embora sem significância estatística, também os níveis séricos de fosfatase alcalina, cálcio e fósforo apresentaram níveis médios séricos inferiores no grupo de RO comprometida quando comparada com a RO normal. Resultados semelhantes foram também encontrados por Cecile et. al[104].

A maioria dos doentes com RO normal no rádio (69,2%) e na tíbia (84,6%) fazia suplementação de vitamina D em comparação com os 30,7% dos doentes que apresentavam RO comprometida no rádio e 15,3% na tíbia. Embora os resultados do presente estudo não apresentem significância estatística, resultados de uma revisão sistemática sugerem que a suplementação de vitamina D em crianças e adolescentes pode resultar em melhorias clinicamente visíveis no que toca densidade mineral óssea e no conteúdo mineral ósseo corporal[149], suportando a ideia de que a reposição de vitamina D deve ser prática obrigatória nestes doentes, mesmo naqueles com suficiência

pancreática, uma vez que as suas reservas tendem a estar diminuídas[109]. A deficiência de vitamina D afeta a homeostase do cálcio e a remodelação óssea, tendo um papel fulcral no crescimento e manutenção da saúde óssea.

O uso prolongado de corticoides tem sido descrito por muitos autores como um dos principais fatores que promove o aparecimento da DOFQ[103,104]. Este e outros estudos não demonstraram associações entre o uso de corticoides e a baixa DMO[152,153]. No entanto o tamanho amostral pode ter influenciado os resultados do presente estudo, pois apenas 1 criança apresentava essa terapêutica.

Na amostra com RO comprometida, o indicador de z-score para a altura apresentou um valor médio inferior quando comparado com os doentes com RO normal, embora sem significância estatística. A baixa estatura na FQ, para além de estar associada ao estado nutricional, também pode ser devido à cifose originada por microfraturas compressivas da coluna vertebral e da baixa DMO, frequente em adolescentes e adultos jovens com FQ[154].

Embora sem significâncias estatística, também as médias dos z-score para o peso e IMC foram igualmente menores nos doentes com RO comprometida, o que está de acordo com os resultados de Mischler et al, que, ao estudar 27 doentes com FQ, encontrou baixo peso na maioria dos doentes com desmineralização óssea[155]. Frangolias et al. também relacionaram o IMC com a DMO e também evidenciaram desmineralização óssea em 85% dos doentes com redução do IMC[156].

Na população estudada, cerca de 38,4% e 33,3% dos doentes praticavam atividade física de baixa intensidade no grupo de RO normal e RO alterada avaliada na tíbia, respetivamente. Como já referido, o doente com FQ é geralmente sedentário pelo que, apesar de não apresentar significância estatística neste estudo, o incentivo à prática de atividade física deve ser feito sempre que o doente tolere. Selvadutai et el. estudaram o impacto que a prática de atividade física regular tinha sob a função pulmonar de doentes com FQ tendo concluído que o exercício físico melhorou os valores de FEV1, IMC, MLG e DMO. Algumas atividades específicas como a fisioterapia com pesos, andar e correr, estão indicadas como potenciadoras da saúde óssea[110,157].

Neste estudo, apenas 1 criança com RO comprometida relatou um tempo de exposição solar insuficiente. No entanto Dallazem et al. acreditam que a população em geral tende a sobrestimar o tempo passado ao sol[158], e não tem em conta fatores que diminuem a síntese cutânea de vitamina D, como é o caso da estação do ano, latitude, hora do dia,

pigmentação da pele, quantidade de pele exposta e o uso de filtros solares com os fatores de proteção solar[159].

6. Conclusão

Avanços na terapêutica farmacológica e nutricional permitiram a melhoria das complicações mais comuns observadas entre os doentes com FQ, como é o caso da função pulmonar, aumentando a sobrevida para mais de 30 anos. Porém este aumento de esperança média de vida trouxe outras complicações, como a inadequada mineralização óssea, que pode inviabilizar essa longevidade e a qualidade de vida. Assim, este estudo tinha como principais objetivos caracterizar o estado nutricional e avaliar a RO de crianças e adolescentes portadores de FQ.

A principal limitação deste estudo prende-se com o reduzido tamanho da amostra, sendo esta uma possível justificação para a ausência de significância em alguns parâmetros avaliados. Uma outra limitação da casuística foi a ausência da inclusão da idade do diagnóstico da doença já que seria interessante estudar a sua eventual associação com o estado nutricional e a RO destas crianças. Por outro lado, tem como forças a realização de um estudo que avalia a RO na população pediátrica com FQ, com recurso a ultrassonografia óssea, visto existirem poucos estudos que utilizam esse aparelho como método de diagnóstico nesta população, apesar de ser considerado um método de avaliação de RO[100].

Em suma os dados refletem uma população que na sua maioria apresentava eutrofia segundo o IMC, no entanto alguns casos de baixo peso e altura para a idade foram verificados. Também os resultados da avaliação da RO por ultrassonografia óssea no rádio e na tíbia demonstraram que a maioria da amostra possuía um bom estado ósseo, no entanto há que salientar a presença de 1/3 de casos de osteopenia na população estudada. Não se verificou uma correlação significativa entre a RO e o estado nutricional, no entanto os valores médios de FEV1 foram significativamente menores nos grupos de RO comprometida e RO inferior à média. Tais resultados salientam a importância da intervenção do nutricionista na vigilância do estado nutricional ao longo do tempo e na formulação de uma terapêutica nutricional adequada de forma a reduzir as comorbidades associadas à doença e melhorar o seu prognóstico, assim como a necessidade de um atendimento em ambulatório por parte de uma equipa multidisciplinar que enfoque no tratamento e na prevenção das alterações do metabolismo ósseo, a fim de reduzir posteriormente o risco de fraturas ósseas.

Como propostas de pesquisas futuras, recomenda-se a realização de estudos que incorporem amostras de maior dimensão nesta área e que se foquem:

-na caracterização do estado nutricional incorporando outros parâmetros como a avaliação da composição corporal e a ingestão alimentar, como complemento à recolha das medidas antropométricas;

-na eventual associação entre a composição corporal e a ingestão alimentar com a RO;

-no desenvolvimento e validação de protocolos específicos de prevenção da redução da massa mineral óssea nos doentes com FQ.

7. Referências Bibliográficas

(1) Scotet V, Gutierrez H., Farrell PM. Newborn screening for CF across the globe-where is itworthwhile? International Journal of Neonatal Screening 2020; 6(1).

(2) Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. Journal of Cystic Fibrosis 2011; 10:7–15.

(3) Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2019 –Annual date report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2020

(4) ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018 data. Denmark:European Cystic Fibrosis Society; 2020.

(5) Damas C, Amorim A, Gomes I. Fibrose Quística: Revisão. Revista Portuguesa de Pneumologia 2008; 14:89–112.

(6) Barreto C, Mall M, Amaral M. Assessment of CFTR function in native epithelia for the diagnosis of cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology 2004; 26:243.

(7) Nedeljko R. Cystic fibrosis. Srp Arh Celok Lek 2012; 140(3–4): 244–249.

(8) Gozdzik J, Cofta S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Kosicki J. Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. J Physiol Pharmacol 2008; 6:253-60.

(9) Matos B, Martins RC, São U, Especialista F. Fibrose Cística: Uma revisão da literatura. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research 2020; 29(2):114–119.

(10) Ratjen F, Doning G. Cystic Fibrosis. Lancet 2003; 361(9358): 681–689.

(11) Saraiva-Pereira ML, Fitarelli-Kiehl M., Sanseverino MTV. A genética na fibrose cística. Clinical & Biomedical Research 2001; 31(2).

(12) Rowntree RK, Harris A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. Ann Hum Genet 2003;67:471–85.

(13) Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. Journal of Cystic Fibrosis 2015; 14(4): 419–430.

(14) Collawn JF, Matalon S. CFTR and lung homeostasis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014; 307(12):917-23

(15) Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. Respiratory Care 2020; 65(2):233–251.

(16) Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. J Ped. 2002; 78(2):171-86.

(17) Rasmussen JE., Sheridan JT, Polk W, Davies CM, Tarran R. Cigarette Smoke-induced Ca2+ Release Leads to Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Dysfunction. The Journal of biological chemistry 2014; 289(11): 7671–81.

(18) Firmida, MDC. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto 2011;10(4).

(19) Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with Cystic Fibrosis. N Eng J Med 1996; 335:179-88.

(20) Machado LR, Ricachinevsky CD. Manifestações gastrintestinais na fibrose cística. Revista HCPA 2011;31(2):185–191.

(21) Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut 2003; 52(2):31-41

(22) Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, Morais HA. Fibrose cística: Uma abordagem clínica e nutricional. Revista de Nutrição 2008;21(6):725–737.

(23) Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2017;16:70-78.

(24) Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. Przeglad Gastroenterologiczny 2014;9(3):136–141.

(25) Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24(5):585-92.

(26) Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016; 40–55.

(27) Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. Journal of Cystic Fibrosis 2017; 16:14–23.

(28) Adeyemo-Salami O. Cystic Fibrosis in the Intestine and the Influence on Digestion. Journal of Immunological Sciences 2020;4(3):22–32.

(29) De Lisle RC, Borowitz D. The cystic fibrosis intestine. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2013;3(9):1–17.

(30) Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13 (3): 175-185.

(31) Burke DG, Fouhy F, Harrison MJ, Rea MC, Cotter PD, O'Sullivan O, Stanton C, Hill C, Shanahan F, Plant BJ, Ross RP. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. BMC Microbiology 2017, 17(1):1–11.

(32) Smyth RL, Croft NM, O'Hea U, Marshall TG, Ferguson A. Intestinal inflammation in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2000; 82:394–399.

(33) Bahmanyar S, Ekbom A, Askling J, Johannesson M, Montgomery SM. Cystic fibrosis gene mutations and gastrointestinal diseases. Journal of Cystic Fibrosis 2010; 9(4):288–291.

(34) Gonska T. The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016; 62(4):518–519.

(35) Quinton PM. Cystic fibrosis: Lessons from the sweat gland. Physiology 2007; 22(3): 212–225.

(36) Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2019;18:105–110.

(37) Sokol, R. Infertility in men with cystic fibrosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2001;7(6): 421–426.

(38) Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. Journal of Pediatrics 2017; 181:14-15.

(39) DGS. Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma I da Direção- Geral da Saúde 2015;

(40) Wiencek JR, Lo SF. Advances in the diagnosis and management of cystic fibrosis in the genomic era. Clinical Chemistry 2018; 64(6):898–908.

(41) Dalcin PTR, Abreu e Silva FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. J Bras Pneumol. 2008; 34(2):107–117.

(42) Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MA, Gómez-Punter RM. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: A comprehensive review. Antibiotics 2021; 10(5):1–41.

(43) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. Chest 2004; 125:1S-39S.

(44) Ratjen F, Bell S, Rowe S, Goss C, Quittner A, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers 2020; 1(15010):1–44.

(45) Kreindler J. Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. Pharmacol Ther 2010;125(2):219–229.

(46) Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 7(7):1-50

(47) Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, Ranganathan SC, Waters VJ, Ratjen FA. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis: I. The microbiome, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections. Annals of the American Thoracic Society 2014; 11(7):1120–1129

(48) Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic fibrosis - Diagnosis and treatment. Deutsches Arzteblatt International 2017;114(33–34):564–573.

(49) Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeijer F, Hagedoorn P, Frijlink HW, Rottier BL, Koppelman GH, Touw DJ. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2021;17(1):53–68.

(50) Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (7):1-39.

(51) Castro MC, Firmida M, Lopes A. Transplante na Fibrose Cística. Revista Do Hospital Universitário Pedro Ernesto 2011.

(52) Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, Tallarico E, Faro A, Rosenbluth DB, Gray AL, Dunitz JM.Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. Journal of Cystic Fibrosis 2019;18(3):321–333.

(53) DGS. Tratamento e seguimento da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma I da Direção- Geral da Saúde (2015).

(54) Gonzales ACS, Vieira SMG, Maurer RL, Silva FA, Silveira TR. Utilidade da concentração da elastase-1 fecal monoclonal na avaliação da função pancreática nos pacientes com fibrose cística. Jornal de Pediatria 2011; 87(2): 157–162.

(55) Ribeiro JD, Ribeiro M, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis - From pediatrician to specialist. Jornal de Pediatria 2002;78:171–186.

(56) Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis, Clinical Nutrition 2016; 30:1-21

(57) Engelen MP, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014;17:515-20.

(58) Maqbool A, Schall JI, Gallagher PR, Zemel BS, Strandvik B, Stallings VA. Relation between dietary fat intake type and serum fatty acid status in children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:605-11

(59) Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, Faro A, Albright J, Benden C, Blair S, Dellon EP, Gochenour D, Michelson P, Moshiree B, Neuringer I, Riedy C, Schindler T, Singer LG, Young D, Vignola L, Zukosky J, Simon RH. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. Journal of Cystic Fibrosis 2020;19(3):344–354.

(60) Sabharwal S. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. Gastroenterology & Hepatology 2016;12(1):43–47

(61) Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, Freedman S, Harrington E, Murphy PJ, Palmer L, Schrader AE, Shiel K, Sullivan J, Wallentine M, Marshall BC, Leonard AR. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. Journal of Cystic Fibrosis 2016; 15(6): 724–735.

(62) Shimmin D, Lowdon J, Remmington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;7(7):1-15.

(63) BorowitzD, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:246-59.

(64) Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2017; 16:S87–S93.

(65) Jaques R, Shakeel A, Hoyle C. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2020; 15(690)

(66) Pettit RS, Fellner C. CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. P&T 2014; 39(7):500–511.

(67) Declercq D, Van Meerhaeghe S, Marchand S, Van Braeckel E, Daele S, De Baets F, Van Biervliet S. The nutritional status in CF: Being certain about the uncertainties. Clinical Nutrition ESPEN 2019;29:15–21.

(68) Gomes A, Hutcheon D, Ziegler J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. Nutrition in Clinical Practice 2019;34(5):715–727.

(69) Hauschild DB, Rosa AF, Ventura JC, Barbosa E, Moreira EAM, Ludwig Neto N, Moreno YMF. Associação Do Estado Nutricional Com Função Pulmonar E Morbidade Em Crianças E Adolescentes Com Fibrose Cística: Coorte De 36 Meses. Revista Paulista de Pediatria 2018; 36(1):31–38.

(70) Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: A review. Nutrition in Clinical Practice 2013;20(10): 1–8.

(71) Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. The Journal of Pediatrics 1987; 111(4):496–500.

(72) Chaves C, Cunha A. Nutritional assessment and recommendations for children and adolescents with cystic fibrosis. Revista Paulista de Pediatria 2012;30(1):131–138

(73) Ross S, Geoffrey C, Leigh W, Clare W, Terry H. Nutrition in Cystic Fibrosis. Nutrition Research Reviews 1991; 4:51–67.

(74) Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis – an update for the 21st century. Paediatric Respiratory Reviews 2018; 26:4–6.

(75) Litvin M, Yoon JC. Nutritional excess in cystic fibrosis: the skinny on obesity. Journal of Cystic Fibrosis 2020; 19(1): 3–5.

(76) Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: A center-based analysis. Pediatric Pulmonology 2015; 50(1):35–41.

(77) Litvin M, Yoon JC, Leey Casella J, Blackman SM, Brennan AL. Energy balance and obesity in individuals with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2019; 18:S38–S47.

(78) Bonhoure A, Boudreau V, Litvin M, Colomba J, Bergeron C, Mailhot M, Tremblay F, Lavoie A, Rabasa-Lhoret R. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. Clinical Nutrition 2020; 39(9):2910–2916.

(79) Kastner-Cole D, Palmer C, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in ΔF508 homozygous cystic fibrosis. Journal of Pediatrics 2005; 147(3)

(80) The British Dietetic Association. Model and Process for Nutrition and Dietetic Practice; 2019.

(81) Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2002;35(3):246–259.

(82) Bates C, Bogin B, Holmes B. Nutritional assessment methods. In Human nutrition 2017.

(83) Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. Nutrition 1998; 14(1): 105–115

(84) Hartman C, Shamir R. Basic clinical assessment of pediatric malnutrition. Annales Nestle 2009;67(2): 55–63.

(85) Maqbool A, Olsen I, Stallings V. Clinical assessment of nutritional status. In Nutrition in Pediatrics 2008.

(86) Rito A, Breda J, Carmo I. Guia de Avaliação do Estado Nutricional Infantil e Juvenil INSA 2010.

(87) World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, WHO 2008

(88) Rego M, Morais G. Os dados antropométricos na avaliação nutricional. Acta Portuguesa de Nutrição, 18–21.

(89) Slaugher A, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bemben DA. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth..Human Biology 1998; 60(5):709-23

(90) Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Williams J, Ramsey BW. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2007;

6(2):117–123.

(91) Durão C. Anamnese: Uma oportunidade para aumentar a aderência à intervenção nutricional. Acta Portuguesa de Nutrição;12–15.

(92) Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Nutrition in Clinical Practice 2019;34(5): 701–714.

(93) St-Onge MP, Wang J, Shen W, Wang ZM, Allison DB, Heshka S, Pierson RN, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry-measured lean soft tissue mass: Differing relation to body cell mass across the adult life span. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences 2004;59(8):796–800.

(94) Kyle UG, Earthman CP, Pichard C, Coss-Bu JA. Body composition during growth in children: Limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. European Journal of Clinical Nutrition 2015; 69(12):1298–1305.

(95) Levine MA. Assessing bone health in children and adolescents. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2012; 16(2):S205-12.

(96) Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, Sodini F, De Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. Pediatric Research 2003;54(1): 125–136.

(97) Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, Leonard MB, Kalkwarf HJ. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. Pediatric Nephrology 2010; 25(1): 37–47

(98) De Schepper J, Roggen I, Van Biervliet S, Robberecht E, Gies I, De Waele K, De Wachter E, Malfroot A, De Baets F, Toye K, Goemaere S, Louis O. Comparative bone

status assessment by dual energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative ultrasound in adolescents and young adults with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2012; 11(2):119–124.

(99) Baroncelli GI. Quantitative Ultrasound Methods to Assess Bone Mineral Status in Children : Technical Characteristics , Performance and Clinical Application. Pediatric Research 2008; 63(3):220–228.

(100) Pereira-da-Silva L, Brito Costa A, Pereira L, Filipe AF, Virella D, Moreira AC, Serelha M, Mendes L. Valores de referência de robustez óssea: Avaliados próximo ao nascimento por ultrassonografia quantitativa em recém-nascidos de termo e pré-termo. Acta Medica Portuguesa 2011; 24(4):561–564.

(101) Mussa A, Porta F, Baldassarre G, Tuli G, De Terlizzi F, Matarazzo P, Einaudi S, Lala R, Corrias A. Phalangeal quantitative ultrasound in 1,719 children and adolescents with bone disorders. Osteoporosis International 2012; 23(7): 1987–1998.

(102) Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A Roadmap to the Brittle Bones of Cystic Fibrosis. Journal of Osteoporosis 2011; 1–10.

(103) Donadio MVF, De Souza GC, Tiecher G, Heinzmann-Filho JP. Paim TF, Hommerding PX, Marostica PJC. Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. Jornal de Pediatria 2013; 89(2):151–157.

(104) Robinson CA, Hofer M, Benden C, Schmid C. Avaliação de doença óssea em pacientes com fibrose cística e doença pulmonar terminal. Jornal Brasileiro de Pneumologia 2019;45(1): 1–8.

(105) Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. European Journal of Endocrinology 2002; 146(4): 531–536.

(106) Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, Wolfe SP, Truscott JG. A cross-sectional study of bone mineral density in children and adolescents attending a Cystic Fibrosis Centre. Journal of Cystic Fibrosis 2008; 7(6): 469–476.

(107) Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. Journal of Bone and Mineral Research 2006; 21(3):388–396.

(108) Cardoso K, Pereira L, Barreto C. Doença óssea relacionada com a fibrose quística: uma complicação recente. Nascer e Crescer 2013; 22(4): 227–233.

(109) Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M., Aris RM., Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. Journal of Cystic Fibrosis 2011; 10(2): S16–S23.

(110) Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. Journal of Cystic Fibrosis 2019;18: S56–S65.

(111) Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90(3): 1888–1896.

(112) Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2019; 18: S66–S73.

(113)Aris RM, Hall WB, Sparks AA. Vitamin D deficiency in Cystic Fibrosis. International Journal of Endocrinology 2010; 1-9.

(114) Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The sunshine vitamin. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics 2012;3(2):118–126.

(115) Dodd JD, Barry SC, Barry RBM, Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG. Bone Mineral Density in Cystic Fibrosis: Benefit of Exercise Capacity. Journal of Clinical Densitometry 2008; 11(4): 537–542.

(116) Frangolias D, Paré P, Kendler D, Davidson A, Wong L, Raboud J, Wilcox P. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cysticfibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2003; 2(3):163–170.

(117) Frisancho. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press; 1990

(118) World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases;2007.

(119) IPAQ. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and Long Form; (2005).

(120) 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.

(121) Tanner J. (1962). Growth at adolescence (Blackwell Scientific Publications (ed.); 2a edição); 1962.

(122) Kerem E, Corey M, Kerem B, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, Tsui L, Durie P. The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis — Analysis of the Most Common Mutation. The New English Journal of Medicine 1990; 323(16):1120–1123.

(123) Iwanczak F, Smigiel R, Stawarski A, Pawlowicz J, Stembalska A, Mowszet K, Sasiadek M. Genotype and phenotype of gastrointestinal symptoms analysis in children with cystic fibrosis. Pol Merkur Lekarski 2005; 18(104):205-9.

(124) Sciuca S, EsanuL V, Balanetchi L, Pronoza M. Influence of the F508del mutation on pulmonary function of patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2015; 14(1):S96.

(125) Morais G, Burgos M. Nutrients impact on bone health: new trends. Revista Brasileira de Ortopedia 2007; 81:189–194.

(126) Lee MJ, Alvarez J, Smith E, Killilea D, Chmiel J, Joseph P, Grossmann R, Gaggar A, Ziegler T, Tangpricha V. Changes in Mineral Micronutrient Status During and After Pulmonary Exacerbation in Adults With Cystic Fibrosis. Nutr Clin Pract 2015; 30(6):838–843.

(127) Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou G. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. Respiratory Medicine 2013; 107(5):684–690.

(128) Fiates G, Barbosa E, Auler F, Feiten S, Miranda F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. Rev. Nutr 2001; 14(2): 95–101.

(129) Lucidi V, Alghisi F, Raia V, Russo B, Valmarana L, Valmarana R, Coruzzo A, Beschi S, Dester S, Rinaldi D, Magliei M, Guidotti ML, Ravaioli E, Pesola M, Alessandri A, Padoan R, Grynzich L, Ratclif L, Repetto T, Ambroni M, Provenzano E, Tozzi AE, Colombo C. Growth assessment of paediatric patients with CF comparing different auxologic indicators: A multicentre Italian study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr 2009; 49:335–42.

(130) Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: Implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am. J. Clin. Nutr 2008; 88: 161–66.

(131) Stack M, Mahony M, Boyle C. Obesity in childhood cystic fibrosis (Abstract 220). J. Cyst. Fibros 2007:6: S54.

(132) Haroun D, Wells J, Lau C, Hadji-Loucas E, Lawson M. Assessment of obesity status in outpatients from three disease states. Acta Paediatr 2006; 95: 970–74.

(133) Vieni G, Faraci S, Collura M, Lombardo M, Traverso G, Cristadoro S, Termini L, Lucanto MC, Furnari ML, Trimarchi G, Triglia MR, Costa S, Pellegrino S, Magazzù G. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Clin Nutr 2013; 32(3):382-385.

(134) Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2013;162:530-5

(135) Hortencio T, Nogueira R, Marson F, Hessel G, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Fatores que afetam o crescimento e estado nutricional de pacientes com fibrose cística com idade inferior a 10 anos e que não foram submetidos à triagem neonatal. Revista Paulista de Pediatria 2015; 33(1), 3–11.

(136) Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Koscik RE, Bruns T, Splaingard M, Mischler EH; Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. N Engl J Med.1997;337:963-9

(137) Pedersen MG, Højte C, Olesen HV, Pressler T, Skov M. Late diagnosis and poor nutrition in cystic fibrosis diagnosed before implementation of newborn screening. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2019; 108(12): 2241–2245.

(138) Chaves C, Britto J, Oliveira C, Gomes M, Cunha AL. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. J Bras Pneumol 2009; 35(5): 409–414.

(139) Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: Cross sectional and longitudinal analyses from the German

CF quality assurance (CFQA) project. Thorax 2002; 57(7):596–601.

(140) Milla C. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10(6), 505–509.

(141) Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol 2002; 146(4):531-6

(142) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993. 341(8837),72 –5.

(143) Sharma S, Jaksic M, Fenwick S, Byrnes C, Cundy T. Accrual of Bone Mass in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2017; 102(5):1734-1739.

(144) Cairoli E, Eller-Vainicher C, Morlacchi LC, Tarsia P, Rossetti V, Pappalettera M, Arosio M, Chiodini I, Blasi F. Bone involvement in young adults with cystic fibrosis awaiting lung transplantation for end-stage respiratory failure. Osteoporos Int 2019; 30(6):1255-1263

(145) Garcia S, Terroso G, Amorim A, Redondo M, Costa L. Bone involvement in young adults with cystic fibrosis – a Portuguese cohort. Acta Reumatológica Portuguesa 2021.

(146) Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, Cortet B. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. Joint Bone Spine 2012;79:73-7.

(147) Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. Paediatr Respir Rev.2009; 10:134-42

(148) Conway SP. Impact of lung inflammation on bone metabolism in adolescents with cystic fibrosis. Paediatr Respir Ver 2001; 2:324-31

(149) Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and meta-analysis. Bmj 2011; 342(7791):267.

(150) Morais GQ, Burgos MGPA. Impacto dos nutrientes na saúde óssea:novas tendências. Rev Bras Ortop 2007;42(7):189-94

(151) Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. Arq Bras Endocrinol Metab 1999; 43:415-422,

(152) Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. Am J Med 1994;96(1):27 –34.

(153) Baroncelli GI, De Luca F, Magazzu G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C, Bartelloni S, Saggese G. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. Pediatr Res 1997; 41(3):397 –403

(154) Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends in Endocrinology and Metabolism 2001; 12(1): 22–28.

(155) Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. Am J Dis Child 1979; 133:632-5.

(156) Frangolias DD, Paré PD, Kendle DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, Wilcox PG. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2003;2:163-70.

(157) Selvadurai HC, Blimkie CJ, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediat Pulmol 2002; 33:194-200.

(158) Dallazem L, Benvegnú AM, Stramari JM, Costa AA, Massaia R, Chemello L, Beck. Conhecimento e hábitos de exposição solar em universitários: um estudo transversal no sul do Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia 2019; 94(2): 172–181.

(159) Holick MF. The Influence of Vitamin D on Bone Health Across the Life Cycle The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. J. Nutr 2005;135:2739–2748.

ANEXO I

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO de acordo com a Declaração de Helsínquia [1] e a Convenção de Oviedo [2]

Estado Nutricional em Crianças, Adolescentes e Adultos com Fibrose Quística

Por favor, leia com atenção a informação que se segue. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. [Caso o indivíduo não saiba ler, o investigador deve ler o consentimento.]

A presente investigação tem como objetivo caracterizar o estado nutricional de portadores de Fibrose Quística, crianças, adolescentes e adultos, seguidos no Centro Hospitalar Lisboa Central. A investigação tem a coordenação científica da Professora Doutora Ana Catarina Moreira da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e decorre em colaboração com as consultas de Fibrose Quística e de Nutrição dos Hospitais de Dona Estefânia e de Santa Marta pertencentes ao Centro Hospitalar Lisboa Central, nomeadamente a Dra Mónica Pitta Grós Dias e a Dra. Susana Castanhinha.

Todas as avaliações acontecerão num local adequado que garanta a privacidade e confidencialidade dos participantes e dos seus dados. Toda a informação será registada e apenas terá acesso a equipa de investigação. Este estudo será realizado por intervenientes da equipa de investigação capacitados para o efeito (nutricionistas, médicos, estudantes de nutrição ou de medicina).

O participante está a participar de forma voluntária e pode recusar continuar a sua participação no estudo a qualquer momento sem que existam quaisquer consequências para o mesmo, sendo para tal apenas necessário entrar em contacto com o coordenador do estudo.

Procedimento:

Para a concretização do estudo, a recolha dos dados será feita de forma individual e num local reservado, e inclui a caracterização nutricional que engloba a avaliação antropométrica (peso, altura/comprimento, perímetros e pregas cutâneas), a composição corporal, a capacidade funcional, a robustez óssea e a ingestão alimentar. Serão igualmente avaliadas a qualidade de vida e o gasto energético em repouso para avaliação da adequação da ingestão nutricional.

A autorização de participação neste estudo é completamente voluntária, não acarretará quaisquer custos, nem benefícios ou prejuízo aos seus participantes.

Os participantes no estudo têm o direito de solicitar o acesso aos seus dados pessoais, bem como à sua rectificação ou a sua eliminação. Têm igualmente o direito de limitar ou opor-se ao tratamento destes dados e têm direito à portabilidade dos mesmos, e em qualquer altura podem retirar consentimento sem comprometer a licitude do tratamento efectuado com base no consentimento previamente dado. Os participantes têm o direito de apresentar reclamação junto da Comissão Nacional de Protecção de Dados caso seja necessário.

Compreendo que os dados recolhidos durante o estudo possam ser do conhecimento dos membros da equipa de investigação, sempre que necessário para o estudo e autorizo que os membros da equipa tenham acesso a esses dados. Estes não são objecto de tratamento nem decisões automatizadas, sendo exclusivamente tratados pelos membros da equipa de investigação. Os dados recolhidos no âmbito do estudo serão destruídos 2 anos após o seu término. No caso de publicação desta investigação, todos os dados serão mantidos anónimos e nenhuma informação será identificável.

Manifesto interesse em receber os resultados finais do estudo, que devem ser enviados para a morada a seguir indicada:
……
……..

Foi-me dada a oportunidade de ler e considerar a informação apresentada, e fazer perguntas, as quais foram respondidas de forma satisfatória. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Foi-me igualmente garantida a possibilidade de solicitar o acesso aos meus dados pessoais, bem como à sua rectificação ou a sua eliminação. Foi-me garantido o direito de limitar ou opor-me ao tratamento destes dados e o direito à portabilidade dos mesmos, e em qualquer altura posso retirar consentimento sem comprometer a licitude do tratamento efectuado com base no consentimento previamente dado. Caso seja necessário, poderei apresentar reclamação junto da Comissão Nacional de Protecção de Dados.
Desta forma, declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela pessoa que abaixo assina. Aceito participar neste estudo, e tomo a minha decisão de forma inteiramente livre, e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelos investigadores.
Declaro que tomei conhecimento dos objectivos do estudo "Estado Nutricional em Crianças, Adolescentes e Adultos com Fibrose Quística" e ¨aceito / ¨não aceito (colocar um "X" na opção pretendida) participar.

Nome legível da pessoa que consente: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Telefone/telemóvel: _____

Assinatura: _____ Data: ___/___/___

Se não for o próprio a assinar por idade ou incapacidade

(se o menor tiver discernimento deve <u>também</u> assinar acima, se consentir)

Nome do Encarregado de Educação: _____

BI/CC Nº: _____ Validade: ___/___/___ Grau de parentesco: _____

Assinatura: _____ Data: ___/___/___

Qualquer questão sobre os seus direitos e deveres como participante, no contexto deste estudo, podem ser endereçadas à entidade independente, que apreciou e emitiu parecer favorável: Email - Conselho de ética: conselhodeetica@estesl.ipl.pt
Confirmo que expliquei à pessoa abaixo indicada, de forma adequada e inteligível, os procedimentos necessários ao ato referido neste documento. Respondi a todas as questões que me foram colocadas e assegurei-me de que houve um período de reflexão suficiente para a tomada da decisão. Também garanti que, em caso de recusa, não haverá quaisquer consequências.
Nome legível do investigador: Ana Catarina Moreira | Telemóvel: 964077794 | Email: ana.moreira@estesl.ipl.pt
Nome legível do Encarregado de Protecção dos Dados: Nuno Pires | Telf. + 351 21 046 47 00 | + 351 21 046 47 08 | Email: npires@net.ipl.pt

ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 2 PÁGINAS E É FEITO EM DUPLICADO: UMA VIA PARA O INVESTIGADOR E OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE.