

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



**Estado nutricional, adequação da ingestão alimentar e função pulmonar em
crianças e adolescentes portadores de Fibrose Quística**

Mariana Alexandre de Matos

Orientador: Professora Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

**Dissertação no âmbito do
Curso de Mestrado em Nutrição Clínica**

Lisboa, 2023

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



**Dissertação no âmbito do
Curso de Mestrado em Nutrição Clínica**

**Estado nutricional, adequação da ingestão alimentar e função pulmonar em
crianças e adolescentes portadores de Fibrose Quística**

Mariana Alexandre de Matos

Orientador: Professora Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Lisboa, 2023

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

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 21 de Dezembro de 2021.

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.

Ao Hospital Dona Estefânia e à sua equipa do serviço de nutrição por terem concedido autorização para a realização do trabalho, bem como pela disponibilização dos espaços físicos para a recolha de dados.

À Professora Doutora Ana Catarina Moreira pela orientação e disponibilidade demonstrada ao longo de toda a realização do trabalho associado à presente dissertação, assim como por todo o contributo científico prestado, essencial ao trabalho realizado.

À Professora Doutora Elisabete Carolino pelo auxílio fundamental no tratamento estatístico dos dados e por toda a disponibilidade demonstrada.

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.

À minha família, em especial ao Pai, Mãe e Irmã, por todo o apoio, dedicação, paciência e sobretudo incentivo de que tudo é possível, sem eles esta etapa da minha vida não seria possível.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital São Francisco Xavier, que me receberam nesta fase da minha vida e me motivaram a terminar este trabalho com brio e sempre disponíveis para ajudar nos momentos mais exigentes no campo profissional.

A todos os meus grandes amigos por se demonstrarem sempre disponíveis e prontos a ajudar, por me fazerem crer que sou capaz, dando-me motivação para continuar e por saber que poderei contar com eles em todos os momentos da minha vida.

Por último, quero dedicar esta etapa da minha vida, à minha amiga de infância, Susana. Falecida aos 18 anos de idade devido à Fibrose Quística. Quando entrei na licenciatura prometi-lhe que ia estudar esta doença, para conseguir ajudá-la como nutricionista num futuro... Não fui a tempo de a ajudar mas espero vir a tempo de ajudar outras crianças.

Resumo

Introdução: A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada por inflamação multisistêmica permanente. A otimização do cuidado nutricional tem sido um foco de cuidado em doentes com FQ, uma vez que a desnutrição está associada a pior função pulmonar, comprometimento imunológico, crescimento prejudicado, diminuição da qualidade e expectativa de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar e caracterizar o estado nutricional, a adequação da ingestão alimentar e função pulmonar em crianças e adolescentes portadores de FQ.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal que incluiu crianças com idade inferior a 18 anos. A avaliação nutricional compreendeu a recolha da história clínica (tipo de mutação, terapêutica farmacológica e nutricional, FEV1 e parâmetros séricos), de avaliação da ingestão nutricional, avaliada por registo de 3 dias, e de dados antropométricos (Índice de Massa Corporal (IMC), perímetro braquial e prega cutânea tricipital) para cálculo o da Massa Gorda (MG) e Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG). Foram estudadas as associações entre as variáveis estabelecendo um nível de significância de 95%.

Resultados: Referente ao IMC, 91,3% encontrava-se em eutrofia, 4,3% apresentou magreza e 4,3% magreza severa. Apenas 16% se encontravam acima do Percentil 25 de MG, com 32% abaixo do Percentil 5. A maioria (79%) apresentava valores adequados do IMLG e valores baixos do Índice de MG (59%). Relativamente à função pulmonar 76% apresentava valores de $FEV1 \geq 70\%$. Valores superiores de %FEV1 foram associados a valores superiores de Z-score de IMC ($r=0,593$; $p=0,012$), altura para a idade ($r=0,569$; $p=0,017$) e peso para a idade ($r=0,654$; $p=0,004$). No entanto não verificámos associação com Índice de MG e IMLG.

No que diz respeito ao aporte energético, apenas 31% dos doentes tiveram um aporte adequado. O consumo médio de proteína foi de 17% da energia (2,8 g/Kg peso corporal), de glícidos 51% e de lípidos 32%. Houve um baixo consumo de proteína, lípidos (ácidos gordos polinsaturados e monoinsaturados), fibra, vitamina D, vitamina E, folatos e potássio; Consumo adequado de glícidos, vitamina A, vitaminas do complexo B (com exceção do folato), vitamina C, ferro, cálcio, fósforo, magnésio e zinco; Alto consumo de açúcares e gorduras saturadas. Não foram encontradas associações significativas entre a ingestão alimentar e o estado nutricional ou a função pulmonar.

Conclusão: Apesar dos doentes não cumprirem algumas recomendações dietéticas, a maioria apresentava-se em eutrofia segundo o IMC. No entanto, os valores de MG encontravam-se maioritariamente abaixo do recomendado, reforçando a importância da avaliação da composição corporal uma vez que o IMC não é um marcador sensível a estas alterações. Existe uma relação positiva entre o estado nutricional e a função pulmonar.

Palavras-chave: Fibrose Quística, Pediatria, Estado Nutricional, Função Pulmonar, Ingestão nutricional

Abstract

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease characterized by permanent multisystemic inflammation. Optimizing nutritional care has been a focus for CF patients as malnutrition has been associated with worse lung function, immune compromise, impaired growth, decreased quality of life and shorter life expectancy. The aim of this study was to evaluate and characterize the nutritional status, adequacy of food intake and lung function in children and adolescents with CF.

Materials and Methods: This is an observational, analytical, cross-sectional study that included children under the age of 18. Nutritional assessment included the collection of clinical history (type of mutation, pharmacological and nutritional therapy, FEV1 and serum parameters), assessment of nutritional intake assessed by a three-day food record and anthropometric data (body mass index (BMI), arm circumference and triceps skinfold) to calculate Fat Mass (FM) and Fat Free Mass Index (FFMI). Associations between variables were studied and a significance level of 95% was established.

Results: Regarding BMI, 91.3% were eutrophic, 4.3% were thin and 4.3% were severely thin. Only 16% were above the 25th Percentile of FM, with 32% below the 5th Percentile. The majority (79%) had adequate FMI values and low FM Index values (59%). Regarding lung function, 76% had $FEV1 \geq 70\%$. Higher %FEV1 values were associated with higher BMI Z-score values ($r=0.593$; $p=0.012$), height for age ($r=0.569$; $p=0.017$) and weight for age ($r=0.654$; $p=0.004$). There was no association with MG Index and IMLG.

With regard to estimated average requirement (EAR), only 31% of patients had adequate intake. The average consumption of protein was 17% of protein (2.8 g/Kg body weight), 51% of carbohydrates and 32% of lipids. There was a low consumption of protein, lipids (polyunsaturated and monounsaturated fatty acids), fiber, vitamin D, vitamin E, folates and potassium; Adequate consumption of carbohydrates, vitamin A, B complex vitamins (with the exception of folate), vitamin C, iron, calcium, phosphorus, magnesium and zinc; High consumption of sugars and saturated fats. No significant associations were found between food intake and nutritional status or lung function.

Conclusion: Although CF patients generally do not meet some dietary recommendations, most were eutrophic according to BMI. However, FM values were mostly below the recommended level, reinforcing the importance of assessing body composition since BMI is not a sensitive marker for these changes. There is a significant relationship between nutritional status and lung function.

Keywords: Cystic Fibrosis, Pediatrics, Nutritional Status, Pulmonary Function, Dietary Intake

Abreviaturas e acrónimos

ACT- Água Corporal Total

AGE- Ácidos Gordos Essenciais

AGM- Ácidos Gordos Monoinsaturados

AGP- Ácidos Gordos Polinsaturados

AGS- Ácidos Gordos Saturados

BIA- Bioimpedância Elétrica

CDC- Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CFF- *Cystic Fibrosis Foundation*

CFTR- *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

DHFQ- Doença Hepática relacionada à Fibrose Quística

DMO- Densidade Mineral Óssea

DXA- *Dual-energy X-ray Absorptiometry*

FEV1- Volume Expiratório Forçado previsto em 1 segundo

FQ- Fibrose Quística

IMC- Índice de Massa Corporal

MG- Massa Gorda

MLG- Massa Livre de Gordura

NET- Necessidades Energéticas Totais

OMS- Organização Mundial da Saúde

RM- Ressonância Magnética

TC- Tomografia Computorizada

TREP- Terapia de Reposição enzimática pancreática

Índice

Resumo.....	vi
Abstract	vii
Abreviaturas e acrónimos	viii
I. Fundamentação Teórica	1
1.1 Fibrose Quística.....	1
1.1.1 Fisiopatologia e prevalência.....	1
1.1.2 Influencia do estado nutricional na progressão da doença	5
1.2 Avaliação nutricional em crianças e adolescentes com fibrose quística	7
1.2.1 Avaliação antropométrica e da composição corporal	8
1.2.2 Avaliação clínica	10
1.2.3 Avaliação bioquímica.....	10
1.2.4 Avaliação da ingestão nutricional	12
1.3 Ingestão nutricional em doentes com fibrose quística	12
1.4 Etiologia da malnutrição na fibrose quística	14
1.4.2 Aumento das necessidades	15
1.4.3 Ingestão nutricional inadequada.....	15
1.5 Necessidades nutricionais na fibrose quística	16
1.6 Enzimas Pancreáticas	20
1.7 Terapêutica imunomoduladora e estado nutricional	20
II. Objetivos.....	22
2.1 Objetivos gerais.....	22
2.2 Objetivos Específicos	22
III. Metodologia	22
3.1 Tipologia do estudo	22
3.2 Grupo de estudo	22
3.3 Recolha de dados.....	23
IV. Resultados	25
4.1 Caracterização da amostra.....	25
4.2 Estado Nutricional.....	28
4.3 Ingestão alimentar	29
V. Discussão.....	32
VI. Conclusão.....	37
VII. Referências bibliográficas	1

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Tipo de mutação (%)	25
Gráfico 2-Terapêutica Farmacológica e Nutricional (%).....	26
Gráfico 3- Terapêutica moduladora (%)	26
Gráfico 4- Parâmetros Laboratoriais	27
Gráfico 5- Classificação Z-score IMC/Idade, Altura/Idade, Peso/Idade	28
Gráfico 6- Classificação Prega Cutânea Tricipital (PCT) e Massa Gorda (MG).....	29
Gráfico 7- Classificação Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG) e Índice de Massa Gorda (IMG) (%)	29
Gráfico 8- Distribuição de adequação de Energia e macronutrientes	31

Índice de Tabelas

Tabela 1- Comorbilidades que afetam o estado nutricional na Fibrose Quística	5
Tabela 2- Internamentos e infecções no último ano	27
Tabela 3- Dados da avaliação antropométrica	28
Tabela 4- Caracterização da adequação na ingestão alimentar	30

I. Fundamentação Teórica

1.1 Fibrose Quística

1.1.1 Fisiopatologia e prevalência

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética autossómica recessiva com uma prevalência na União Europeia e em Portugal de 0,8 e 0,27 em 10.000 pessoas, respetivamente⁽¹⁾. No ano 2020, foram registados 31.411 indivíduos com FQ no relatório anual do *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, sendo que o número de adultos continua a aumentar enquanto o número de crianças permanece relativamente estável⁽²⁾. Segundo estes dados, a idade mediana de sobrevivência em 2020 foi de 59,0 anos e a idade mediana da morte foi de 34,1 anos. A idade mediana na morte reflete a distribuição etária das mortes em 2020 e não pode ser usada para prever a sobrevivência da população com FQ⁽²⁾.

O fenótipo da FQ resulta de mutações no gene que codifica a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)⁽³⁾. Até ao momento foram detetadas mais de 2000 variantes de mutações no CFTR, algumas resultam na disfunção total da mesma, enquanto outras mantêm alguma função residual⁽⁴⁾. Têm sido utilizadas várias estratégias para categorizar estas variantes com o objetivo de tentar prever o curso da doença e o prognóstico, sendo classificadas com base no mecanismo pelo qual o gene defeituoso interrompe a função normal da CFTR^(2,5,6).

As mutações de classe I prejudicam, completamente, a produção da proteína CFTR. Nas mutações de classe II, existe um processamento anormal da proteína devido a um *misfolding* incorreto, ficando incapaz de atingir a superfície celular⁽³⁻⁵⁾. Mutações de classe III (“mutações de portão”) impedem o canal de proteína de abrir, uma vez que atinge a superfície celular. Mutações de classe IV interferem na condutância do cloro e mutações de classe V produzem quantidades insuficientes de proteína CFTR. As classes I, II e III da mutação CFTR representam os fenótipos mais graves da doença^(4,5,7). A variante mais comum é a F508del, que se enquadra num tipo de mutação de classe II, e está presente em cerca de 85,8% dos indivíduos do registo, sendo que mais nenhuma outra variante é encontrada mais do que 5%⁽²⁾.

Como resultado destas mutações, o transporte de iões como o sódio e o cloreto nas células é afetado, prejudicando o transporte de fluídos e tornando assim as secreções mucosas mais espessas, desenvolvendo comorbilidades multissistémicas (Tabela 1), prejudicando, assim, a função de diversos órgãos, como, por exemplo, os pulmões, pâncreas, fígado, vesícula biliar e intestino⁽⁸⁻¹⁰⁾.

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 morbidade e mortalidade desta doença^(5,11). Nos pulmões, o muco espesso obstrui as vias aéreas, não conseguindo remover eficazmente as bactérias nem as partículas estranhas, causando infecções respiratórias de repetição^(9,10). 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*^(12,13). Enquanto alguns indivíduos podem ser assintomáticos, os restantes podem apresentar dor de cabeça, dor ou pressão facial, anosmia ou hiposmia, congestão nasal crónica, secreção nasal, pólipos ou edema de mucosa. Em lactentes, a obstrução e congestão nasal podem afetar a capacidade de se alimentar. A disfunção do olfato pode levar a falta de apetite, aversão alimentar e, subsequentemente, ingestão nutricional abaixo do ideal. Além disso, a literatura sugere que os seios paranasais podem alojar bactérias que levam a exacerbações pulmonares e deterioração do estado nutricional, conforme discutido na seção seguinte⁽⁸⁾. A insuficiência respiratória é a causa mais comum de morte na FQ⁽¹⁰⁾.

O tratamento pode incluir esteróides tópicos, irrigação nasal com solução salina e agentes mucolíticos⁽¹⁴⁾. Há também pesquisas que apoiam o papel da modulação da proteína CFTR no tratamento da doença sinusal relacionada com FQ. Ivacaftor, uma terapia moduladora de CFTR altamente eficaz, utilizada principalmente para mutações de portão⁽¹⁵⁾, parece melhorar os sintomas de rinosinusite crónica relacionada com a FQ e mostrou melhorar a ingestão de alimentos e o apetite⁽¹⁶⁾.

Glândulas Sudoríparas

Ao nível das glândulas sudoríparas, não ocorre absorção de cloreto e sódio, pelo que as perdas de sal serão muito elevadas, podendo levar a desidratação hiponatémica^(9,17,18).

Sistema Gastrointestinal

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⁽¹⁹⁾. Assim sendo, estas secreções obstruem os ductos pancreáticos, reduzindo o transporte de enzimas digestivas, prejudicando a digestão e absorção dos nutrientes^(9,20). Além disso, danos no pâncreas podem levar ao desenvolvimento de diabetes relacionada à FQ⁽¹⁹⁾.

Devido à redução das enzimas digestivas, indivíduos com FQ podem também ter diarreia/esteatorreia crônica e episódios de obstipação⁽¹⁰⁾. Aproximadamente 85% dos recém nascidos com FQ sofrem de insuficiência pancreática, tipicamente aqueles com mutações graves de CFTR nas classes I–IV e VI. Indivíduos com mutações mais leves nas classes IV e V poderão não sofrer de insuficiência pancreática, mas têm uma prevalência aumentada de pancreatite⁽⁵⁾. A elastase fecal é usada como marcador da função exócrina pancreática (<200µg/g de fezes em insuficiência) e para orientar o tratamento. Doentes com insuficiência pancreática necessitam de Terapia de Reposição de Enzimas Pancreáticas (TREP) para toda a vida e suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)⁽⁵⁾.

A Doença Hepática relacionada à Fibrose Quística (DHFQ), como fator de risco independente com taxa de mortalidade de 2,5 %, é a terceira principal causa de morte na FQ⁽¹³⁾. Tem como lesão típica a cirrose biliar focal causada por obstrução biliar e uma fibrose peri portal progressiva, que conduz a hipertensão portal e hiperesplenismo. Na maioria dos casos as alterações hepáticas são ligeiras com alteração da função hepática proliferação dos canais biliares e colangite. O diagnóstico faz-se pela conjugação de dados clínicos (hepatomegalia e sinais de disfunção hepática), analíticos (alteração da enzimologia hepática) e ecográficos⁽¹³⁾. O termo abrange um espectro completo de doenças, incluindo colestase neonatal, enzimas hepáticas elevadas, anormalidades de imagem, alterações histológicas e distúrbios da vesícula biliar e do trato biliar. A DHFQ grave é definida com base na presença de hipertensão portal e cirrose. A prevalência varia de <5 % a 68%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. A incidência de DHFQ grave é de 5 a 10% na comunidade pediátrica⁽⁸⁾.

A doença do refluxo gastro-esofágico no contexto da FQ é muito frequente e é provocada por aumento da pressão intra-abdominal decorrente da hiperinsuflação pulmonar, atraso do esvaziamento gástrico, utilização de fármacos e posturas adotadas durante a fisioterapia⁽¹³⁾.

A nível intestinal, as principais manifestações incluem: supercrescimento bacteriano do intestino delgado (disbiose), síndrome de obstrução intestinal distal e obstipação⁽⁸⁾.

Aparelho reprodutor

A infertilidade masculina, devida a azoospermia causada por canais deferentes bilateralmente atroficos, fibróticos ou ausentes, atinge cerca de 95% dos indivíduos com FQ⁽¹²⁾.

Diagnóstico

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^(3,21). A prova do suor é considerada a prova de referência para o diagnóstico de FQ e é diagnóstico em aproximadamente 98% dos casos⁽¹²⁾. 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, sendo que para a confirmação diagnóstica da FQ o valor do ião cloreto deverá ser superior a 60 mmol/L⁽¹²⁾.

A tríade constituída por doença sinopulmonar crónica, insuficiência pancreática e valor elevado do ião cloreto suor (> 60 mmol/L) é descrita como a forma clássica. Na forma “não clássica” os doentes apresentam fenótipo atípico caracterizado pelo envolvimento de pelo menos um sistema orgânico e com prova do suor por vezes com valores de concentração de cloreto considerados intermédios (40-60 mmol/L) ou mesmo dentro dos valores de referência (<40 mmol/L). São situações nas quais predomina uma só manifestação, geralmente pancreatite crónica, doença hepática, aspergilose broncopulmonar alérgica ou azoospermia obstrutiva isolada^(12,22).

O reconhecimento dos problemas de saúde do sistema multiorgânico associados à FQ é importante para promover a saúde e a qualidade de vida de um indivíduo. As complicações da FQ podem afetar muitos aspetos diferentes da saúde⁽²⁾. O diagnóstico precoce da FQ e o acompanhamento em consultas especializadas de FQ é imprescindível para o controlo do estado nutricional e para a prevenção e tratamento da doença pulmonar crónica, causa de morte precoce na maioria dos doentes^(13,23).

Devido aos avanços na medicina, as taxas de sobrevivência melhoraram e a FQ já não é considerada uma patologia exclusivamente pediátrica, sendo que metade da população com FQ é composta por adultos^(6,24–26). Ao longo dos anos, o facto de se aconselhar os doentes a terem dietas hipercalóricas e hiperlipídicas, resultou numa dieta com grandes quantidades de gorduras trans e saturadas, açúcares simples e alimentos com baixa densidade nutricional^(27,28). Na população em geral, o consumo destas dietas estão associadas a problemas de saúde, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e cancro⁽¹⁷⁾. Esta evolução da dieta em conjunto com as melhorias nos tratamentos da FQ (que aumentaram a idade média de vida de 29 para 46,2 anos), trouxeram uma redução na prevalência de desnutrição, com um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade^(28,29). Exemplos disso são a suplementação nutricional,

incluindo suplementação de enzimas pancreáticas, desobstrução das vias aéreas e tratamento antimicrobiano de longo prazo para a supressão da infecção das vias aéreas. O desenvolvimento de pequenas moléculas para melhorar a função da proteína CFTR, denominados moduladores de CFTR, beneficiou substancialmente as pessoas com FQ. A epidemiologia de mudança resultante da FQ cria novos desafios, que podem exigir diferentes abordagens para a prestação de cuidados de saúde⁽⁵⁾. Como a esperança de vida aumentou, o potencial risco para doenças cardiovasculares, obesidade e outras condições relacionadas com a idade aumentam^(5,6).

Tabela 1- Comorbilidades que afetam o estado nutricional na Fibrose Quística

Aparelho respiratório	Sinusite, Hipóxia Noturna, Doença Pulmonar Crônica
Aparelho digestivo	Doença do refluxo gastroesofágico, gastroparesia, supercrescimento bacteriano do intestino delgado, síndrome de obstrução intestinal distal, obstipação, pancreatite, insuficiência de pâncreas exócrino, enteropatias (por exemplo, doença celíaca), doença hepática relacionada à FQ
Endócrinos	Diabetes relacionada com a FQ
Psicossomáticos	Distúrbios do comportamento alimentar, distúrbios do eixo neuro-entérico
Micronutrientes	Deficiência de zinco, deficiência de ácidos gordos essenciais, deficiência de Vitamina A, D, E e Ferro
Relacionados com os moduladores	Obesidade

FQ: Fibrose Quística. Adaptado de: Patel D, et al;⁽⁸⁾

1.1.2 Influencia do estado nutricional na progressão da doença

Sendo a FQ uma doença complexa, é recomendada assistência clínica por uma equipa multidisciplinar em centros especializados. Alguns dos profissionais que esta equipa deve ter na constituição são: médico, enfermeiro, fisioterapeuta, nutricionista, assistente social, psicólogo e farmacêutico. A obtenção do crescimento normal em crianças e a manutenção de um estado nutricional adequado na idade adulta representam os principais objetivos da equipa multidisciplinar de FQ^(20,21). Antibioterapia, fisioterapia e nutrição (dietoterapia) são considerados os três pilares no tratamento da FQ de acordo com as mais recentes recomendações^(27,31,32). A otimização do cuidado nutricional tem sido um foco nos doentes com FQ uma vez que a desnutrição tem sido associada a uma pior função pulmonar, diminuição da tolerância ao exercício, comprometimento imunológico, crescimento prejudicado, diminuição da qualidade de vida e menor expectativa de vida^(9,31,33). Por outro lado, o estado nutricional otimizado está associado à melhoria da função pulmonar, resultados clínicos e sobrevida^(18,27,34,35).

A obtenção e manutenção de um bom estado nutricional é, no entanto, um desafio na maioria dos doentes com FQ. Portanto, o principal objetivo nutricional em crianças com FQ é

seguir um padrão de crescimento normal de acordo com a idade⁽²⁷⁾. O acompanhamento e a intervenção nutricional são essenciais e visam o ajuste ideal da TREP para corrigir a insuficiência pancreática, bem como a prescrição de uma dieta equilibrada de acordo com as necessidades nutricionais^(27,36).

Em relação à composição corporal, o aumento da massa livre de gordura (MLG) está relacionado a maior sobrevida pós-alta, menor mortalidade hospitalar e menor tempo de permanência no hospital⁽³⁷⁾. Doentes com o índice de MLG abaixo do percentil 10 apresentam volumes expiratórios forçados previsto em 1 segundo (FEV1) 9,5% menor do que doentes com índice de MLG acima do percentil 10 e ainda valores inferiores de Densidade Mineral Óssea (DMO)^(37,38). Indivíduos com desnutrição têm capacidade vital média e FEV1 significativamente menores^(8,39).

É possível que a deterioração da função pulmonar leve à deterioração do estado nutricional por meio da diminuição da ingestão e do aumento das necessidades nutricionais⁽³⁹⁾. Outra alternativa é que a deterioração do estado nutricional pode levar a uma função pulmonar deficiente por enfraquecimento da musculatura respiratória⁽⁸⁾. Distúrbios minerais, eletrolíticos e energéticos ao nível muscular são responsáveis pela disfunção e diminuição da contratilidade do músculo respiratório acessório e do diafragma. A desnutrição pode afetar o parênquima, a resposta imune pulmonar e o drive respiratório. Esse perfil resulta em diminuição do desempenho respiratório ao esforço e aumento da suscetibilidade a infecções pulmonares, bem como em insuficiência respiratória⁽⁴⁰⁾.

As crianças com diminuição da função pulmonar devem ser avaliadas quanto a défices nutricionais, pois pode ser indicativo de agravamento da doença. Os sintomas sino-pulmonares da FQ podem incluir tosse persistente e drenagem nasal. Isso pode afetar a capacidade de uma criança consumir o suficiente para suprir as suas necessidades, devido ao olfato e paladar afetados. Também pode afetar o ato de comer quando a tosse é persistente. Além disso, infecções bacterianas crônicas, como *Pseudomonas aeruginosa*, podem levar à inflamação crônica⁽⁸⁾. Estudos em adultos com FQ encontraram concentrações mais altas dos marcadores inflamatórios interleucina-6 e proteína-C reativa em doentes com menor MLG. Supõe-se que a inflamação crônica e as infecções pulmonares sejam um fator que contribui para a alteração da composição corporal observada em doentes com FQ, especificamente a redução da MLG e da DMO⁽³⁸⁾.

Se não for tratada, a desnutrição relacionada à FQ na infância ou na primeira infância pode prejudicar a função cognitiva. À medida que a FQ progride em crianças mais velhas e em adultos, uma ampla gama de complicações metabólicas causa défices nutricionais, que

comprometem ainda mais a qualidade de vida e aumentam o risco de mortalidade. Por exemplo, a deficiência de insulina relacionada com a FQ e/ou resistência à insulina causa e piora a desnutrição ao diminuir os efeitos anabólicos da insulina^(9,39). Da mesma forma, a DHFQ e a esteatose hepática estão associadas a deficiências nutricionais seletivas, por exemplo, vitaminas lipossolúveis e Ácidos Gordos Essenciais (AGE) e cálcio, por sua vez agravando a desnutrição e contribuindo para problemas como osteopenia e osteoporose⁽⁹⁾.

1.2 Avaliação nutricional em crianças e adolescentes com fibrose quística

As *guidelines* desenvolvidas pela ESPEN, ESPGHAN e ECFS sobre cuidados nutricionais em doentes com FQ recomendam a inclusão de avaliações nutricionais periódicas como o primeiro passo para alcançar os melhores resultados terapêuticos e prognósticos possíveis^(9,41). A avaliação do estado nutricional representa uma etapa fundamental nos protocolos de diagnóstico clínico para definir a capacidade fisiológica e funcional do indivíduo, identificar deficiências nutricionais e estabelecer estratégias terapêuticas e de monitorização⁽⁴²⁾.

Em todas as idades, os indivíduos com FQ apresentam risco nutricional⁽⁹⁾. Portanto, avaliações nutricionais de rotina e completas são essenciais para melhorar os resultados^(31,43). O estado nutricional tem sido definido por parâmetros antropométricos para percentis de peso, comprimento/altura e de IMC, definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC)^(17,26,29,43,44). O mau estado nutricional está associado a função pulmonar deficiente e insuficiência pancreática. Por isso, o estado nutricional deve ser avaliado e monitorizado com marcadores séricos, composição corporal e história dietética^(26,44). Os marcadores bioquímicos do estado nutricional incluem hemograma, ferro, vitaminas lipossolúveis, testes de função hepática, perfil lipídico e medições de eletrólitos^(26,44,45). A recordação de 24 horas é uma ferramenta qualitativa útil para avaliar a ingestão dietética, no entanto um diário alimentar de 3 a 5 dias fornece uma informação mais precisa e detalhada para uma avaliação quantitativa da ingestão de energia e nutrientes^(9,44).

A avaliação inicial da criança em risco nutricional deve incluir a determinação da ingestão nutricional (histórico da dieta), presença de má absorção (presença de esteatorreia e história de administração de enzimas pancreáticas) e presença de exacerbação pulmonar. As causas identificáveis devem ser inicialmente abordadas. A ingestão energética insuficiente pode ser identificada pela história dietética feita por um nutricionista e o doente deve ser aconselhado a maximizar a ingestão de energia. Essas recomendações dietéticas devem ser adaptadas a cada doente com FQ^(31,32). A *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) recomenda realizar estes parâmetros todos os meses durante o primeiro ano de vida e depois a cada três meses como parte dos

cuidados de rotina da FQ, para doentes que atingem as metas nutricionais. A frequência das avaliações nutricionais deve aumentar em cenários clínicos onde o estado nutricional é subótimo (a cada 2 semanas em lactentes e a cada 6-8 semanas em crianças com mais de dois anos de idade e adultos)^(31,32).

1.2.1 Avaliação antropométrica e da composição corporal

A inclusão do uso de parâmetros antropométricos, para quantificar e qualificar com maior precisão o estado nutricional, é fundamental para o diagnóstico oportuno e a intervenção precoce e adequada nas alterações do estado nutricional^(32,46–48).

Até que o crescimento cesse, a medição precisa do peso (Kg), comprimento ou altura (m) e perímetro cefálico (cm) (até dois anos de idade) deve ser feita em cada visita clínica. Em adultos, a altura deve ser medida anualmente. As medidas devem ser convertidas para Índice de Massa Corporal (IMC), peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros e comparadas com gráficos de referência. É necessária especial atenção para crianças e adolescentes devido à velocidade de crescimento rápido^(30,41). De acordo com as recomendações atuais, os profissionais de saúde devem utilizar os padrões de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS). As diretrizes atuais de FQ recomendam que crianças de dois a 20 anos mantenham um IMC acima do percentil 50, enquanto as mulheres adultas são recomendadas a manter um IMC de 22 a 25 e os homens adultos um IMC de 23 a 25^(29,31,49).

O IMC tem sido tradicionalmente utilizado para definir o estado nutricional devido à sua associação com múltiplos desfechos de saúde. O IMC inclui vários tipos de tecidos (massa gorda (MG) e MLG, esta última composta de massa óssea e massa corporal magra). Sexo, idade, estado de desenvolvimento e diferenças raciais na composição corporal desafiam o uso do IMC nessa capacidade^(38,41). Por isso, na população com FQ, avaliar apenas o IMC como marcador do estado nutricional pode ignorar outros fatores complexos que contribuem para o mau estado nutricional e, em última análise, para a pior função pulmonar^(35,38).

A avaliação da composição corporal considera o papel funcional no metabolismo energético desempenhado pelo músculo, osso e gordura^(38,42). É frequentemente descrito por cinco níveis diferentes – atômico, molecular, celular, tecidual e corpo inteiro. Habitualmente a composição corporal é subdividida em 2 compartimentos (MG+MLG), 3 compartimentos (MG, Massa magra + massa óssea) ou multicompartimentos (MG + ≥ 3 componentes da MLG)⁽³⁸⁾.

Podem ser utilizados diferentes métodos para avaliar a composição corporal, incluindo *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (DXA), bio impedância elétrica (BIA), diluição de deutério, pletismografia de deslocamento de ar, espessura de pregas cutâneas ou métodos

de imagem, como ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC)^(9,42). Cada modalidade tem vantagens e desvantagens e nenhum método único é considerado o *gold-standard* para avaliação da composição corporal na FQ⁽³⁸⁾. Os principais componentes avaliados por estes métodos são a MG, a MLG, água corporal total (ACT), água extracelular, água intracelular, conteúdo mineral ósseo, DMO, massa muscular e massa celular corporal. A escolha do método mais adequado leva em consideração diversos fatores, como a presença de um ambiente clínico ou de pesquisa, recursos financeiros e técnicos ou componente de composição corporal que queremos avaliar⁽⁴²⁾.

Em 2019, Calella et al- publicaram uma revisão sistemática da análise da composição corporal em indivíduos com FQ que incluiu 124 estudos⁽⁴²⁾, onde relatam que 34% dos estudos utilizaram DXA como único método de avaliação da composição corporal, 10% dos estudos usaram apenas BIA e 31% dos estudos utilizaram métodos mistos⁽³⁸⁾. Uma vantagem do uso da DXA em indivíduos com FQ é por ser igualmente recomendada para monitorização de rotina da DMO na população com FQ desde a infância^(38,42). As Diretrizes Europeias de Mineralização Óssea da Fibrose Cística recomendam que “DXA deve ser utilizado para avaliar a DMO em todos os doentes de 8 a 10 anos de idade” e aconselham repetir essa medição a cada 1 a 5 anos, dependendo da presença de fatores de risco, idade e resultados do exame anterior^(9,42).

A BIA é uma tecnologia rápida, pouco dispendiosa, portátil e simples de usar que é comumente usada tanto na investigação quanto na prática clínica⁽³⁸⁾. A BIA mede diretamente a impedância do corpo humano (resistência, reactância e ângulo de fase), enquanto os parâmetros (teor de água, MLG e MG) são calculados por meio de equações de predição. A suposição básica subjacente a essas equações é que o estado de hidratação é normal e que o teor de água da MLG é igual a 73%⁽⁴²⁾.

A TC e a RM são atualmente consideradas o *gold standard* para determinar a qualidade e quantidade da massa muscular. Estas permitem a quantificação do tecido adiposo total, bem como a divisão adicional em tecido adiposo subcutâneo, intramuscular e visceral⁽³⁸⁾. No já mencionado estudo de revisão, ficou evidente que é improvável que um único método forneça informações detalhadas sobre todos os componentes do corpo e por isso a escolha do método deve ser guiada por fatores clínicos, de pesquisa e logísticos relativos ao estado da doença, planos terapêuticos, questões de investigação, desenho do estudo e recursos técnicos e financeiros⁽⁴²⁾.

É aconselhável que se façam medições antropométricas como o perímetro braquial e medição de algumas pregas cutâneas a cada avaliação nutricional para auxiliar na classificação do estado nutricional ao longo do tempo⁽²⁶⁾.

1.2.2 Avaliação clínica

Além da avaliação da composição corporal, outros componentes da avaliação clínica podem ser utilizados para avaliar o estado nutricional. É importante procurar por sinais clínicos subjetivos de desnutrição, tais como^(50,51): diminuição da gordura subcutânea através da gordura periorbitária, da prega tricipital e da gordura adjacente às costelas inferiores; diminuição do compartimento muscular através da região temporal, das clavículas, dos deltóides, dos músculos intraósseos, da omoplata, da coxa e dos gêmeos; presença de edema e/ou ascite; alterações no cabelo, unhas, cavidade oral e pele.

O desenvolvimento puberal é frequentemente atrasado em doentes com FQ e pode ser devido à má nutrição. O estado puberal pode ser avaliado pelo relato do doente ou dos pais ou pelo exame físico com o estadiamento de Tanner⁽⁴⁴⁾.

Outro parâmetro muito importante a avaliar é a função pulmonar pelo menos a cada 3 meses através %FEV1⁽⁹⁾. Espera-se que para crianças este valor seja maior ou igual a 100 e para adultos maior ou igual a 75⁽²⁾. Para além destes, é importante avaliar: a TREP; a medicação; sintomas gastrointestinais; comorbilidades (incluindo diabetes, doença hepática, doença óssea, entre outras)⁽²⁶⁾.

1.2.3 Avaliação bioquímica

Marcadores bioquímicos do estado nutricional incluem hemograma, metabolismo do ferro, níveis plasmáticos de vitaminas lipossolúveis, testes de função hepática sérica, testes de função pancreática e medições de eletrólitos^(9,26).

Doentes com FQ têm absorção de gordura limitada, levando a deficiências de vitaminas lipossolúveis mesmo em doentes com reposição adequada de enzimas pancreáticas⁽⁸⁾. Recomenda-se por isso que esses níveis de vitaminas sejam verificados no diagnóstico e anualmente, seguidos de suplementação adequada^(8,26,30).

A vitamina A é essencial para a imunidade e função das células epiteliais. Estudos mostraram que até 40 % dos doentes com FQ apresentam deficiência de vitamina A⁽⁸⁾.

A vitamina D é importante porque ajuda na absorção de cálcio e é fundamental para a saúde óssea. Os contribuintes para a deficiência de vitamina D e cálcio podem incluir baixa ingestão, má absorção gastrointestinal e aumento da perda fecal. Em comparação com a população em geral, as crianças com FQ apresentam maior prevalência de osteopenia e maior risco de fraturas. Recomenda-se que o cálcio seja avaliado rotineiramente⁽⁸⁾.

A deficiência de vitamina E é frequente em doentes com FQ. Um composto de vitamina E, alfa-tocoferol, ajuda a proteger contra danos oxidativos. A deficiência de vitamina E pode resultar em degeneração neuromuscular, défices cognitivos e problemas oculares. A necessidade de vitamina E de uma criança pode aumentar com níveis mais altos de stress oxidativo com infeções respiratórias crónicas⁽⁸⁾.

Crianças com FQ estão em risco de deficiência de ferro. Múltiplos fatores contribuintes incluem má absorção, inflamação crónica ou perda de sangue e ingestão inadequada. Notavelmente, a ferritina, que é frequentemente usada como marcador do estado do ferro, é um reagente de fase aguda e, portanto, pode estar falsamente elevada em estados inflamatórios⁽⁸⁾. Os recetores de transferrina sérica são um bom marcador de reservas de ferro que não são afetados por estados inflamatórios; no entanto, pode ser difícil testar em ambiente clínico. Um marcador simples pode incluir a verificação de hemoglobina e hematócrito anualmente ou um painel de ferro contendo ferritina e capacidade total de ligação do ferro⁽⁸⁾.

A deficiência de zinco é comum e os sintomas podem incluir imunocomprometimento, crescimento deficiente e falta de apetite devido à hipogeusia. No entanto, a deficiência de zinco pode ser difícil de diagnosticar, pois os níveis plasmáticos de zinco podem ser normais com a verdadeira deficiência de zinco. Em doentes com défices de crescimento, seis meses de suplementação de zinco podem ser razoáveis. Além disso, o zinco pode afetar metabolismo da vitamina A, por isso pode ser benéfico suplementar zinco em situações de deficiência de vitamina A que não respondem à suplementação de vitamina A isolada⁽⁸⁾.

O teste de elastase fecal fornece uma medida objetiva da função pancreática e é recomendado nas diretrizes de cuidados infantis⁽²⁾. Pode ser avaliada a partir de duas semanas de idade, na ausência de fezes líquidas⁽³⁰⁾. A insuficiência pancreática é diagnosticada por níveis baixos de elastase-1 pancreática fecal (<100 mg/g de fezes) e ocorre em 85-90% dos doentes. Alguns doentes com FQ que são inicialmente pancreático-suficientes mais tarde tornam-se insuficientes, pois a FQ causa dano pancreático progressivo. Para lactentes e crianças pancreático suficientes, é recomendada a avaliação anual da função pancreática pela determinação da elastase pancreática-1 fecal, com o teste repetido se o crescimento for inadequado. É recomendável monitorizar o crescimento e/ou estado nutricional em intervalos regulares para determinar a necessidade de TREP ou adequação do tratamento em todas as consultas clínicas para crianças com menos de 1 ano de idade, a cada 3 meses para crianças mais velhas e adolescentes e a cada 6 meses para adultos⁽⁹⁾.

Os parâmetros séricos também nos fornecem dados importantes para a caracterização do estado clínico e nutricional do doente, e está recomendada a avaliação de alguns parâmetros por rotina. Doença hepática significativa ocorre em 10% dos doentes com FQ. É importante monitorizar a função hepática como parte do controlo da doença. A DHFQ deve ser considerada se pelo menos duas das seguintes variáveis estiverem presentes: exame físico anormal (hepatomegalia), resultados de testes de função hepática (aspartato transaminase, alanina transaminase e gama-glutamil transpeptidase) persistentemente anormais e/ou ultrassonografia patológica⁽⁹⁾. Para além disso, o controlo glicémico é fundamental no controlo da diabetes relacionada à FQ⁽⁸⁾. Para indivíduos com FQ maiores de 10 anos de idade, que não tenham sido previamente diagnosticados com diabetes, a prova oral de tolerância à glicose é recomendada anualmente ou conforme indicado pelos níveis de glicose e sinais e sintomas clínicos (perda de peso, aumento das exacerbações pulmonares e/ou perda da função pulmonar) durante avaliação nutricional, uma vez que a progressão para diabetes relacionado à FQ é fator de risco para declínio pulmonar e mortalidade⁽²⁶⁾.

Para indivíduos com FQ, é aconselhável avaliar o perfil lipídico em jejum pelo menos uma vez, entre as idades de 10 e 20 anos e a cada quatro a seis anos a partir de então, ou com mais frequência se o indivíduo tiver múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares⁽²⁶⁾.

1.2.4 Avaliação da ingestão nutricional

Para doentes em risco nutricional é importante recolher uma história dietética apropriada. Recomenda-se que os doentes com FQ preencham um diário alimentar exaustivo (de três a sete dias) pelo menos uma vez por ano, para avaliar sua ingestão habitual e ajustá-la de acordo com as recomendações^(26,52). Se possível, seria também útil incluir uma avaliação do gasto energético utilizando calorimetria indireta⁽²⁶⁾.

1.3 Ingestão nutricional em doentes com fibrose quística

O aconselhamento nutricional é essencial durante toda a vida destes doentes, em particular na primeira infância, quando os hábitos alimentares estão a ser desenvolvidos. Este aconselhamento deve ser adaptado à idade e à evolução clínica⁽⁹⁾. A problemática da FQ não são apenas as questões orgânicas que levam às perdas energéticas, mas também questões psicossociais relacionadas com o ambiente familiar e com os comportamentos individuais. A adesão ao tratamento, incluindo a ingestão de enzimas pancreáticas e o fornecimento de energia adequada para suprir as necessidades aumentadas é muito variável e alguns estudos sugerem que o foco constante na dieta hipercalórica torna as refeições stressantes, o que na verdade

resulta na diminuição da ingestão. Os pais das crianças com FQ normalmente descrevem as refeições como um momento stressante e a dieta tem sido referida como a parte do tratamento com menor adesão⁽¹⁸⁾.

Apenas 15 a 23% das crianças e adolescentes com FQ atendem às suas NET, sendo que apresentam uma ingestão média de 88 a 127% das NET, abaixo ou na faixa inferior da recomendações (110 e 200% das NET)^(25,53). Por outro lado, apresentam uma alta ingestão de proteína na dieta, o que pode ser benéfico, mas uma maior ingestão de Ácidos Gordos Saturados (AGS) em comparação população saudável, especialmente em faixas etárias mais jovens, o que pode aumentar o risco de doença cardiovascular mais tarde⁽⁵³⁾.

Um estudo com crianças gregas com FQ em idade escolar, mostrou que essas crianças aderiam a uma dieta adequada em energia, proteína e lípidos, no entanto a ingestão de glícidos, fibra, bem como de certos minerais e vitaminas encontrava-se aquém do desejado. Estudos anteriores registaram uma ingestão de lípidos na faixa de 30-35% do valor energético total, indicando uma adesão unânime à recomendação de ingestão lipídica⁽²⁴⁾.

Num estudo multicêntrico europeu, foi feita uma avaliação detalhada da ingestão de grupos de alimentos e ingestão de macro e micronutrientes em crianças com FQ. As principais conclusões em relação à ingestão de nutrientes foram: alta ingestão de AGS com baixo consumo de Ácidos Gordos Polinsaturados (AGP) e Ácidos Gordos Monoinsaturados (AGM); elevado consumo de açúcares simples em todos os centros. Além disso, diferenças consideráveis nas fontes de proteína e lípidos foram encontradas entre os centros⁽²⁸⁾. Em termos alimentares, os resultados também revelaram baixo consumo de frutas, verduras, legumes, ovos e peixes. Por outro lado, doces e salgados foram consumidos em excesso. Por exemplo, os doentes de Lisboa tiveram a maior ingestão de proteínas devido ao alto consumo de carne e peixe, ao contrário dos doentes de Roterdão, que tiveram um baixo consumo desses grupos alimentares, relatando assim a menor ingestão de proteínas. Os perfis nutricionais foram subótimos em todos os centros, revelando alta ingestão de alimentos processados, carnes e laticínios, e um baixo consumo de peixe, frutos oleaginosos e hortícolas⁽²⁸⁾.

Tem havido preocupação com a ingestão excessiva de vitamina A e E, enquanto níveis de vitamina D e K abaixo do ideal têm sido encontrados com frequência, apesar dos regimes de suplementação equivalentes ou superiores às recomendações atuais. Vitaminas hidrossolúveis e minerais como ferro, zinco, cálcio, magnésio e selénio parecem ser menos problemáticos quando comparados com as recomendações da população saudável, embora o seu papel na FQ não seja tão bem compreendido quanto as vitaminas lipossolúveis⁽⁵⁴⁾.

Devido a habitualmente existir dificuldade em consumir consistentemente alimentos suficientes para suprir as necessidades energéticas, a suplementação nutricional pode ser utilizada para aumentar a ingestão e proporcionar um melhor crescimento e desfecho pulmonar⁽²⁵⁾. As estratégias nutricionais para os doentes desnutridos com FQ são variáveis e vão desde promover a ingestão de maiores quantidades (recorrendo a alimentos com maior densidade energética); aumentar a frequência das refeições; fortificar alimentos com suplementos ou gordura extra; recorrer a suplementos nutricionais orais⁽⁹⁾.

1.4 Etiologia da malnutrição na fibrose quística

Embora cada vez mais doentes com FQ consigam alcançar e manter um estado nutricional adequado, a prevalência de desnutrição ainda subsiste. De acordo com o mais recente Registo de doentes da *European Cystic Fibrosis Society* (dados de 2020), metade de todas as crianças entre 2 e 19 anos não atingiram as metas nutricionais na maioria dos países europeus⁽²⁾. A maioria dos estudos sugere que a desnutrição prevalece em 12-74% dos doentes pediátricos com FQ⁽³⁴⁾. Isto deve-se a uma variedade de fatores complexos, relacionados e não relacionados, que podem dar origem ao desequilíbrio energético em doentes com FQ. O efeito no potencial de crescimento varia consideravelmente de criança para criança, de acordo com diferenças marcantes na expressão da doença e com a progressão da mesma⁽⁵⁵⁾. Em termos simples, um défice energético resulta de um desequilíbrio entre as necessidades energéticas e a ingestão e é determinado por três fatores: perdas energéticas, gasto energético e ingestão inadequada de nutrientes^(9,29,55).

1.4.1 Má absorção

A causa primária da perda de energia é a má absorção, muitas vezes resultante de má digestão devido à libertação insuficiente de enzimas pancreáticas no lúmen intestinal (insuficiência pancreática exócrina)^(9,29). Na maioria dos doentes com FQ (aproximadamente 85%), existe evidência de insuficiência pancreática exócrina no diagnóstico. A função exócrina do pâncreas é interrompida e o pâncreas é incapaz de libertar as enzimas necessárias para a digestão e absorção de gorduras, proteínas e vitaminas lipossolúveis. A TREP é atualmente utilizada para controlar a insuficiência pancreática e má absorção associada^(18,56). As diretrizes atuais recomendam a ingestão de lipase por idade do doente, por peso corporal e por gramas de gordura ingerida por dia, mas existe uma grande variabilidade e inconsistência entre as novas diretrizes e o uso de TREP encontrada no estudo multicêntrico europeu^(18,55,56).

As perdas de energia são agravadas ainda mais quando anormalidades digestivas estão associadas a alterações metabólicas, por exemplo, inflamação intestinal, supercrescimento bacteriano do intestino delgado, baixa produção de bicarbonato, secreção prejudicada de insulina com um grau variável de resistência à insulina e função hepática prejudicada^(9,29). O muco intestinal viscoso e espesso, com propriedades físicas alteradas, pode ter um efeito prejudicial na espessura da camada intestinal, limitando ainda mais a absorção de nutrientes^(18,55). No duodeno, o pH duodenal é, em média, 1-2 unidades abaixo do normal em doentes com FQ. Um pH normal é essencial para a digestão e absorção adequadas de gordura e, portanto, doentes com FQ, apesar da TREP, sofrem perdas de energia. Tornou-se, por isso, rotina fornecer aos doentes com FQ suplementação de bicarbonato ou supressão ácida para melhorar a eficácia da TREP⁽¹⁸⁾. Um estudo, que se concentrou na adição de bicarbonato às enzimas pancreáticas com revestimento entérico, concluiu que a absorção média de gordura aumentou de 75% para 82% da quantidade ingerida de gordura dietética⁽⁵⁷⁾. A energia também é perdida quando as cetonas e a glicose são libertadas na urina. Estudos mostraram que pequenas alterações glicémicas são relevantes na FQ, especificamente no que se refere a questões nutricionais. Um estudo descobriu que ter uma glicose sérica >140 mg/dL por $\geq 4,5$ % do tempo durante a monitorização contínua da glicose predizia maiores perdas de peso e FEV1%⁽¹⁸⁾.

1.4.2 Aumento das necessidades

As necessidades energéticas são maiores em indivíduos com FQ em comparação com as necessidades de indivíduos saudáveis. Esse elevado gasto de energético correlaciona-se fortemente com a insuficiência pancreática, embora o mecanismo permaneça desconhecido^(9,29). Além disso, o aumento do gasto energético é causado principalmente pelo aumento do trabalho respiratório devido à infeção pulmonar crónica e à perda da função pulmonar. Contribuem igualmente para este excesso de gasto energético a infeção pulmonar crónica e a inflamação levam ao catabolismo induzido por citocinas^(9,29,56).

1.4.3 Ingestão nutricional inadequada

Os indivíduos com FQ, especialmente crianças e adolescentes, muitas vezes não conseguem consumir energia suficiente para suprir as suas necessidades uma vez que são especialmente propensos a complicações que podem limitar a ingestão oral^(9,29,55). A esofagite induzida por refluxo ácido é comum em doentes com doença pulmonar avançada e está

frequentemente associada a dor, anorexia e vômitos após crises de tosse⁽⁸⁾. A síndrome de obstrução intestinal distal, uma forma incomum de obstrução subaguda dentro do íleo distal e cólon proximal, é observada em alguns adolescentes e adultos com insuficiência pancreática, frequentemente causa dor abdominal recorrente que muitas vezes é agravada pela alimentação. Problemas respiratórios geralmente causam restrição de ingestão oral devido à anorexia, resultando em perda de peso aguda^(9,29,55). Para além disso, alguns medicamentos têm efeitos colaterais que podem diminuir o apetite e interferir assim nas metas de ingestão^(9,29).

1.5 Necessidades nutricionais na fibrose quística

A subnutrição na FQ resulta de um desequilíbrio entre as necessidades energéticas e a ingestão real de alimentos, complicada pela má absorção. Até ao momento, uma dieta hipercalórica e hiperlipídica com TREP e suplementação de vitaminas lipossolúveis é considerada o padrão de cuidado nutricional^(17,26,33). Estudos recentes sugerem que também é necessário aumentar a ingestão de proteína, a fim de manter a massa corporal magra e melhorar os resultados a longo prazo^(9,58). Da mesma forma, o aumento da ingestão de AGE, pode ser uma forma de melhorar a sobrevivência e o crescimento⁽⁹⁾. Pelo facto de existir uma maior perda de NaCl através do suor, é necessário assegurar que a quantidade de sódio ingerida é suficiente^(9,45).

Os centros de FQ devem estar familiarizados com as recomendações para aconselhamento nutricional adequado à idade. Isso inclui: Avaliação da insuficiência pancreática e administração da TREP; Seleção de dieta adequada, com atenção ao alto teor de gordura; Terapia comportamental para obter experiências positivas na hora das refeições; Fornecer suplementação de sódio, quando necessário; Suplementação de vitaminas lipossolúveis, conforme indicado pelo laboratório⁽²³⁾.

Energia e macronutrientes

As recomendações nutricionais referem-se à quantidade de energia (quilocalorias) e de nutrientes que o corpo precisa, diariamente, para manter todas as suas funções. Pessoas com FQ podem necessitar de maior ingestão de energia do que a população geral para atingir um crescimento normal em crianças e um estado nutricional adequado em adultos. No caso da FQ, a quantidade de energia recomendada deve situar-se entre 110 e 200 % (diretrizes americanas) e entre 110 e 150% (diretrizes europeias) do que é recomendado para a população geral da mesma faixa etária⁽⁹⁾. De fato, as necessidades energéticas variam muito entre os indivíduos,

dependendo do grau de má absorção, função pulmonar, nível de inflamação crônica e presença de exacerbações respiratórias agudas⁽⁹⁾.

As diretrizes europeias atuais na FQ recomendam uma distribuição de macronutrientes de 35-40 % de lípidos, os hidratos de carbono devem corresponder a 40-45% e as proteínas a 20 % da energia consumida diariamente^(9,17).

As preocupações com o aumento de gorduras saturadas na dieta relacionadas a essa recomendação são reconhecidas nas diretrizes⁽⁵⁹⁾. Com a notável melhoria na sobrevida, os doentes com FQ podem estar em risco de doenças cardiovasculares, obesidade e outras condições relacionadas à idade associado ao alto consumo de AGS e açúcar. De acordo com a OMS, a ingestão de AGS deve ser <10 % e a ingestão de açúcar não deve ultrapassar 5% da ingestão energética total diária. Portanto, ter uma alimentação equilibrada e saudável se tornará de extrema importância, e gorduras com ácidos gordos insaturados são recomendadas como fonte de gordura predominante^(9,28).

Os benefícios da suplementação de antioxidantes ou DHA/EPA ou AGE em doentes com FQ, embora observados em alguns estudos, não são consistentes o suficiente para recomendar o seu uso rotineiro. O mecanismo de ação desses nutrientes, a dosagem e o momento de administração devem ser mais explorados em estudos futuros^(59,60).

Vitaminas Lipossolúveis (A, D, E e K)

Para além da energia, dos lípidos, das proteínas e dos glícidos , existem também outros nutrientes importantes, como as vitaminas e minerais.

A má absorção de gordura resultante da insuficiência pancreática pode fazer com que os doentes com FQ se tornem deficientes em vitaminas lipossolúveis, particularmente vitaminas A, E e K. Sem exposição solar adequada, esses indivíduos também se podem tornar deficientes em vitamina D. Mesmo as pessoas com FQ que são pancreáticas suficientes demonstraram estar em risco de deficiências de vitaminas lipossolúveis⁽⁹⁾. A deficiência de vitaminas lipossolúveis é comum, ocorrendo em 10 a 35% das crianças com insuficiência pancreática. É incomum, entretanto, que pessoas com FQ apresentem sinais clínicos de deficiência evidente. Em vez disso, o objetivo da avaliação e tratamento é corrigir níveis abaixo do ideal e atingir valores bioquímicos ótimos dessas vitaminas. Os níveis plasmáticos de vitaminas lipossolúveis devem ser medidos pelo menos anualmente⁽⁴⁵⁾. Para combater essas deficiências, devem ser ingeridos alimentos ricos nestas vitaminas de acordo com as necessidades de cada um.

O status de vitamina K geralmente é subótimo e parece ser deficiente em todos os doentes com DHFQ. A vitamina K desempenha um papel na coagulação do sangue e na saúde óssea, e a deficiência pode resultar em sangramento clinicamente significativo e pode contribuir para a baixa DMO. A deficiência de vitamina K tem sido atribuída à má absorção de gordura, uso prolongado de antibióticos e DHFQ⁽⁹⁾. A vitamina K1, a forma de vitamina K presente em vegetais de folhas verdes e óleos vegetais, é recomendada como a forma mais segura de suplementação. Num estudo pequeno, mas bem realizado, uma dose diária de 5 mg de vitamina K1 mostrou aumentar o nível sérico de vitamina K1 em crianças com FQ⁽⁹⁾.

A vitamina A é importante para a visão, integridade das células epiteliais, função imunológica e crescimento. A deficiência pode causar cegueira noturna, alterações na pele e comprometimento do sistema imunológico e foi relatada em 10 a 40% dos doentes com FQ^(9,44). Baixos níveis de vitamina A estão associados a pior estado clínico, função pulmonar prejudicada e aumento das exacerbações pulmonares. A suplementação de vitamina A é recomendado de forma a atingir a faixa normal de concentração sérica de retinol para pessoas saudáveis⁽⁹⁾.

A vitamina D desempenha um papel importante na absorção intestinal de cálcio, e a deficiência dessa vitamina é um dos vários fatores que podem contribuir para a redução da DMO em pessoas com FQ. A deficiência de vitamina D é comum e foi relatada em 22% dos bebês com FQ na triagem neonatal e mais de 90% das crianças mais velhas e jovens adultos com FQ apresentaram níveis sub ótimos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D)⁽⁹⁾.

A principal fonte de vitamina D, a exposição da pele à luz solar, pode variar amplamente entre os indivíduos e a luz solar disponível, que por sua vez depende da latitude geográfica. O melhor indicador do estado da vitamina D é a 25(OH)D sérica⁽⁹⁾. A CFF dos EUA recomenda níveis acima de 30 ng/mL (75 nmol/L), assumindo que este nível oferece benefícios extras para a saúde esquelética⁽⁶¹⁾. As Diretrizes Europeias de Mineralização Óssea da Fibrose Cística recomendam um limite sérico mínimo de 25(OH)D de 20 ng/mL (50 nmol/L) ^(9,62).

O alfa-tocoferol, o principal composto da vitamina E ajuda a proteger os ácidos gordos do dano oxidativo e a preservar as membranas celulares. A deficiência clínica de vitamina E pode levar a sérias consequências, como anemia hemolítica, degeneração neuromuscular e défices cognitivos. As deficiências bioquímicas de vitamina E são comuns em até 23% em bebês recém-diagnosticados e 14% em crianças mais velhas. As necessidades individuais de vitamina E aumentam com o stress oxidativo durante as exacerbações pulmonares⁽⁹⁾.

É recomendado a suplementação regular de vitamina E (a-tocoferol) para pessoas com FQ para manter os níveis séricos de a-tocoferol na faixa normal⁽⁹⁾.

Sódio

Pelo facto de existir uma maior perda de NaCl através do suor, é necessário assegurar que a quantidade de sal ingerida através de alimentos e bebidas é suficiente para compensar essa perda excessiva de Na. Por esse motivo, o sal deve sempre fazer parte da dieta de um doente com FQ, principalmente, nos períodos em que as temperaturas estão mais elevadas, como nos meses de verão, e durante ou após a prática de exercício físico⁽⁹⁾. Há falta de pesquisa disponível para orientar as necessidades individuais específicas de sódio para pessoas com FQ e, como resultado, as recomendações variam em consensos internacionais e documentos de revisão. As recomendações para as necessidades de sódio na Austrália e Nova Zelândia estão descritas nas diretrizes de 2017: 500-1000 mg para bebés, 1000-4000 mg para crianças e até 6000 mg para adolescentes e adultos. As necessidades individuais podem variar e são melhor guiadas por sinais e sintomas de depleção de sódio, ingestão alimentar, nível de exercício e taxa de sudorese⁽²⁹⁾.

Para a prática de rotina, a relação sódio urinário:creatinina é mais fácil de medir e correlaciona-se com FENa (faixa correspondente 17 e 52 mmol/mmol). Se a suplementação for necessária, cápsulas de cloreto de sódio podem ser administradas várias vezes ao dia⁽⁹⁾. O CFF *Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients* recomenda que bebés com FQ recebam suplementação de sódio. Uma dose diária de um oitavo colher de chá de sal de cozinha por dia, que contém aproximadamente 12,5 mEq de sódio, tem sido recomendada^(9,44,45).

Outros micronutrientes

O cálcio é importante para a saúde óssea e pode estar deficiente/em carência em doentes com FQ devido à deficiência de vitamina D (uma vitamina lipossolúvel) e baixa ingestão de cálcio dietético. Outros contribuintes para o desequilíbrio negativo de cálcio incluem má absorção gastrointestinal que pode não ser totalmente corrigida pela TREP e aumento da perda endógena de cálcio fecal. A ingestão de cálcio deve ser avaliada pelo menos anualmente, e mais frequentemente em crianças com taxa de crescimento anormal, estagnação de peso ou perda de peso. A ingestão diária de cálcio deve atingir, no mínimo, a ingestão dietética recomendada pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos⁽⁹⁾.

A deficiência de ferro é comum em pessoas com FQ, variando de 11% nas crianças, a mais de metade dos adultos estáveis com FQ. Múltiplos fatores podem contribuir para a deficiência de ferro, incluindo má absorção, infeção e inflamação crónicas, perda crónica de sangue e ingestão inadequada⁽⁹⁾.

A deficiência de vitaminas hidrossolúveis é rara na FQ não complicada⁽⁹⁾.

1.6 Enzimas Pancreáticas

As enzimas pancreáticas que, como já descrito, são necessárias para que os nutrientes sejam absorvidos, na FQ não desempenham corretamente a sua função. Por esse motivo, na maioria dos casos, é necessário que essas enzimas tenham de ser ingeridas às refeições, para ajudar a absorver os nutrientes. A adequação da TREP é determinada clinicamente, monitorizando a quantidade de lípidos da refeição, o estado nutricional, sinais e sintomas de má absorção^(19,23,30). A dose enzimática deve ser ajustada quando houver má resposta à terapia. Isso pode ser definido como dor abdominal, aumento do número de dejeções, fezes moles, esteatorreia e/ou crescimento deficiente⁽¹⁹⁾. A dose de enzima pode ser aumentada até que a dose máxima recomendada seja atingida. Os limites máximos de dosagem para enzimas foram estabelecidos em 10.000 unidades de lipase por quilograma corporal ou 4.000 unidades de lipase por grama de lípidos consumida por dia^(18,19,44).

1.7 Terapêutica imunomoduladora e estado nutricional

Até recentemente, os únicos tratamentos disponíveis para a FQ eram para gestão dos sintomas, incluindo agentes mucolíticos, soluções salinas hipertônicas, anti-inflamatórios, antibióticos, corticóides e broncodilatadores⁽⁶³⁾. Na última década, houve um enorme progresso e apareceram novos medicamentos com o potencial de mudar a expressão, a função e a estabilidade do gene⁽⁶³⁾. Os moduladores de CFTR, a primeira classe de medicamentos destinados a tratar a causa subjacente da FQ, ficaram disponíveis em 2011. Nos EUA, estima-se que 90% das pessoas com FQ têm mutações no gene CFTR que podem responder aos moduladores de CFTR^(4,10). O seu mecanismo de ação varia de acordo com o defeito da CFTR. O ivacaftor (um potencializador) atua nos canais da proteína CFTR da superfície celular permitindo um melhor transporte de cloreto, e o lumacaftor e o tezacaftor (corretores) melhoram a estrutura da proteína CFTR e o seu transporte para a superfície celular. Os moduladores CFTR são frequentemente usados em combinação uns com os outros⁽⁴⁾. Em 21 de outubro de 2019, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou uma nova terapia de combinação tripla (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) para indivíduos com FQ com 12 anos ou mais e que tenham pelo menos um alelo com a variante F508del. Isso expandiu significativamente a elegibilidade de moduladores para pessoas com FQ para aproximadamente 80% da população do registo com base na sua idade e genótipo^(2,4). A terapia com modulador de CFTR demonstrou ser eficaz na melhoria dos desfechos clínicos, como aumento do FEV1%, diminuição dos níveis de cloreto no suor e diminuição do risco de exacerbação pulmonar⁽⁴⁾.

Embora os moduladores de CFTR tenham o potencial de melhorar os parâmetros antropométricos (altura, peso e IMC) e de composição corporal, esses resultados não têm sido o foco principal dos ensaios de terapia com moduladores de CFTR. Há incerteza quanto aos seus efeitos sobre o estado nutricional, se esses efeitos são dependentes da mutação do CFTR e se os efeitos são modificados pela dieta habitual^(4,26,35). Pesquisas sugerem que moduladores de CFTR, como elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, podem aumentar o peso e acredita-se que o mecanismo por trás desse ganho de peso seja multifatorial⁽⁴⁾. A terapia pode melhorar o apetite, levando ao aumento da ingestão de alimentos e pode levar a secreções de muco diluídas e por consequência, melhor absorção de nutrientes. A melhoria da saúde geral pode estar correlacionada com menos hospitalizações nas quais os doentes são obrigados a jejuar^(7,8). Além disso, a terapia com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor deve ser tomada com lípidos, que por si só pode aumentar a ingestão de energia. Doentes em terapia adequada podem apresentar melhoria da função respiratória, o que pode se correlacionar com diminuição do gasto energético devido à diminuição do trabalho muscular respiratório^(4,26). A terapia também tem sido associada à melhoria da função exócrina pancreática, que teoricamente melhorará a absorção intestinal de nutrientes e, portanto, o estado nutricional^(7,8).

Os moduladores de CFTR também foram associados ao aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total. A inflamação e o stress oxidativo estão ligados ao comprometimento da homeostase da glicose, que teoricamente pode melhorar com o uso de moduladores de CFTR^(7,8).

No geral, os dados em adultos sugerem que o uso de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor aumentará o número de indivíduos com excesso de peso. Por isso, as recomendações nutricionais para doentes com FQ a fazer moduladores devem refletir as recomendações para a população em geral^(7,8,35).

Os indivíduos que iniciam a terapia de modulação de CFTR devem ser avaliados completa e continuamente para determinar como esses medicamentos podem estar a afetar o estado nutricional. Embora não seja recomendado neste momento, se os indivíduos/famílias considerarem interromper a TREP, deve-se monitorizar a elastase fecal, alterações de peso, sintomas gastrointestinais e níveis de vitaminas lipossolúveis e, quando possível, gordura fecal de 72 horas⁽²⁶⁾.

São necessários mais estudos para entender completamente os efeitos e os mecanismos das terapias combinadas no estado nutricional em todas as classes de mutações CFTR⁽⁴⁾.

Apesar da aprovação pela *European Medicines Agency*, estes medicamentos ainda não estão disponíveis de forma universal para doentes cujas indicações são claras, quer a nível

português quer a nível europeu. As terapias moduladoras são caras (aproximadamente 260.000 euros por ano de tratamento), o que pode levantar a questão de saber se o custo-efetividade é sustentável. No entanto, um fato importante a levar em consideração na análise de custo-efetividade é que, mais do que melhorar a função pulmonar ou o estado nutricional, elas têm o potencial de estabilizar a progressão da doença, principalmente se administradas precocemente⁽⁶³⁾.

O presente estudo pretende trazer um contributo ao conhecimento atual, salientando a importância de estudar a relação entre o estado nutricional, a ingestão alimentar e o estado clínico, principalmente em doentes com idade pediátrica.

II. Objetivos

2.1 Objetivos gerais

1. Avaliar e caracterizar o estado nutricional, a adequação da ingestão nutricional e função pulmonar em crianças e adolescentes portadores de FQ

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a composição corporal de doentes pediátricos com FQ;
2. Avaliar a adequação da ingestão nutricional (de macronutrientes e micronutrientes);
3. Determinar a relação entre o estado nutricional, a adequação da ingestão de nutrientes e a função pulmonar dos doentes pediátricos com FQ.
4. Comparar o estado nutricional dos doentes que estão ou não sob terapia de modulação genética.

III. Metodologia

3.1 Tipologia do estudo

Estudo descritivo, transversal e observacional.

3.2 Grupo de estudo

Crianças/adolescentes com FQ seguidos na consulta externa de pediatria/adolescentes seguidas no laboratório de nutrição no Hospital Dona Estefânia, entre os meses de fevereiro e abril de 2022.

Critérios de inclusão: Crianças/adolescentes até aos 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de FQ, que autorizaram a sua inclusão no estudo mediante a assinatura de um consentimento informado, livre e esclarecido;

Critérios de exclusão: Doentes com comorbilidades, como por exemplo amputações, contraturas ou outras condições que impeçam medição dos parâmetros antropométricos e que por isso não permitam uma avaliação do estado nutricional adequada.

3.3 Recolha de dados

Este estudo integra um projeto de estudo prospetivo já submetido anteriormente à Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Central, pelo que os doentes já tinham dado o consentimento informado do encarregado de educação e ainda o consentimento dos adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos. No âmbito da consulta de rotina externa foram recolhidos dados sociodemográficos, antropométricos e clínicos.

Os dados demográficos, de caracterização da doença, os parâmetros bioquímicos e clínicos foram obtidos através da consulta do processo clínico do doente onde se recolheu os valores de FEV1, pO₂, elastase fecal, fosfatase alcalina, cálcio, proteínas totais, tempo de protrombina, albumina, HbA1c, fósforo, Vitamina A, D e E, constantes nas análises mais recentes. A avaliação da função pulmonar foi interpretada através do FEV1 e relacionada com o estado nutricional e a ingestão alimentar.

A composição corporal foi determinada com recurso a medidas antropométricas. Estes dados foram recolhidos no momento da consulta por uma nutricionista com certificação de antropometria nível I pela *International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK)*, que foi previamente treinada para trabalhar com os equipamentos.

Dentro dos parâmetros antropométricos foram avaliados peso, altura, perímetro braquial, perímetro do pulso, perímetro da cintura, prega cutânea tricipital e prega cutânea subescapular, de acordo com a metodologia ISAK e utilizando um lipocalibrador (Harpender®). Foram calculados e classificados a massa gorda segundo a equação de *Slaughter*⁽⁶⁴⁾, o índice de massa gorda e o índice de massa livre de gordura⁽⁶⁴⁾.

A altura foi determinada através de estadiómetro SECA®, medida ao milímetro. Os participantes foram posicionados no estadiómetro segundo o plano horizontal de *Frankfurt*^(65,66). Os calcanhares, os gémeos, as escápulas e a cabeça estavam em contacto com o estadiómetro. A medição foi realizada durante a inspiração⁽⁶⁷⁾.

O peso foi aferido em Kilogramas (Kg) através de uma balança digital e sensibilidade de 0,1 Kg. As crianças avaliadas estavam com o mínimo de roupa possível. Após a recolha da

altura e do peso foi calculado o IMC segundo a fórmula: $\text{peso(Kg)}/(\text{altura(m)})^2$. Os parâmetros “peso para idade”, “peso para altura”, “altura para idade” e “IMC para a idade” foram classificados em z- através dos *softwares* WHO Anthro® e WHO AnthroPlus®, para a faixa etária dos 0 aos 5 e dos 5 aos 19 anos, respetivamente⁽⁶⁸⁾.

Os dados relativos à ingestão alimentar, foram avaliados por meio de um registo alimentar de 3 dias, que previamente à realização da consulta foi enviado juntamente com instruções de preenchimento⁽⁹⁾. A ingestão de energia, macronutrientes e micronutrientes consumidos foram calculados através da tabela de composição de alimentos portuguesa, somando o total da energia (em quilocalorias) e de cada nutriente (em gramas ou miligramas) dos 3 dias e posteriormente dividido por 3. O cálculo da ingestão alimentar foi comparado com as necessidades recomendadas pelas *guidelines* da ESPEN-ESPGHAN-ECFS para as crianças/adolescentes com FQ e, foram posteriormente categorizados de acordo com aqueles que cumpriram e/ou excederam as recomendações ou não. Os nutrientes não incluídos nestas *guidelines*, foram comparados com as *Recommended Daily Allowance*, tendo em conta a faixa etária e o sexo^(9,69). O metabolismo basal foi calculado através da fórmula do *Institute of Medicine of the National Academies*⁽⁷⁰⁾.

3.4 Tratamento Estatístico

Para a análise estatística, foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 27.0 para Windows, através de estatística descritiva e de modelos de regressão linear.

Para testar a normalidade dos dados, utilizou-se o teste *Kolmogorov-Smirnov* ou o teste *Shapiro-Wilk*, consoante a dimensão da amostra. Para a caracterização da amostra, utilizou-se a análise de frequências (n,%). Para os dados qualitativos e para os dados quantitativos, utilizou-se mínimo, máximo, média e desvio padrão. Para a comparação entre as necessidades e a ingestão dos micronutrientes e dos macronutrientes, utilizou-se o teste t para duas amostras emparelhadas ou o teste *Mann-Whitney* consoante se tenha verificado ou não o pressuposto de normalidade. Para o estudo da relação entre duas variáveis quantitativas, utilizou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* quando o pressuposto de normalidade se verificou, ou o coeficiente de correlação de *Spearman* quando não se verificou o pressuposto de normalidade. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

3.5 Organização e questões ético deontológicas

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa e pela comissão de ética do Hospital Dona Estefânia. Foi explicado detalhadamente a todos os participantes e representantes legais o objetivo e o protocolo do estudo e, pedido posteriormente para assinarem de livre vontade o consentimento informado.

A recolha dos dados pessoais, clínicos, nutricionais e as medições antropométricas, foram recolhidas e avaliadas pelo investigador, assegurando todas as questões éticas e deontológicas associadas e de acordo com os pressupostos da Declaração de Helsínquia.

IV. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

Foram recrutadas 23 crianças com idade compreendidas entre os dois e os 18 anos (com média no momento da avaliação de 10 ± 5 anos). Sendo que 15 (65%) eram do sexo feminino e oito (35%) do sexo masculino.

Relativamente ao tipo de mutação (Gráfico 1) foram encontrados oito tipos de mutações diferentes, sendo a mais prevalente a mutação $\Delta F508$ homozigótica (48%).

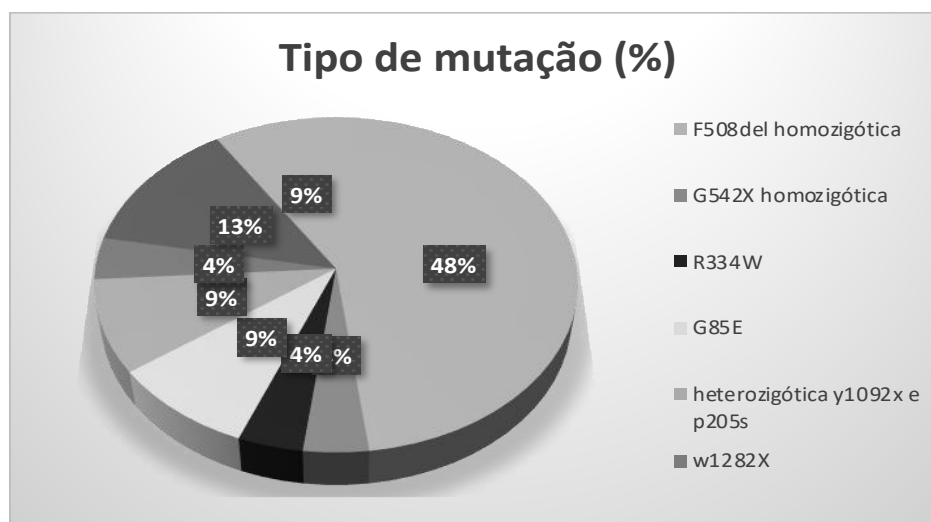


Gráfico 1- Tipo de mutação (%)

Quanto à terapêutica farmacológica e nutricional (Gráfico 2), a reposição de enzimas pancreáticas e a suplementação com vitaminas lipossolúveis foram as terapêuticas mais utilizadas (100%), seguida da suplementação com vitamina D (83%) e o uso de agentes mucolíticos (78%).

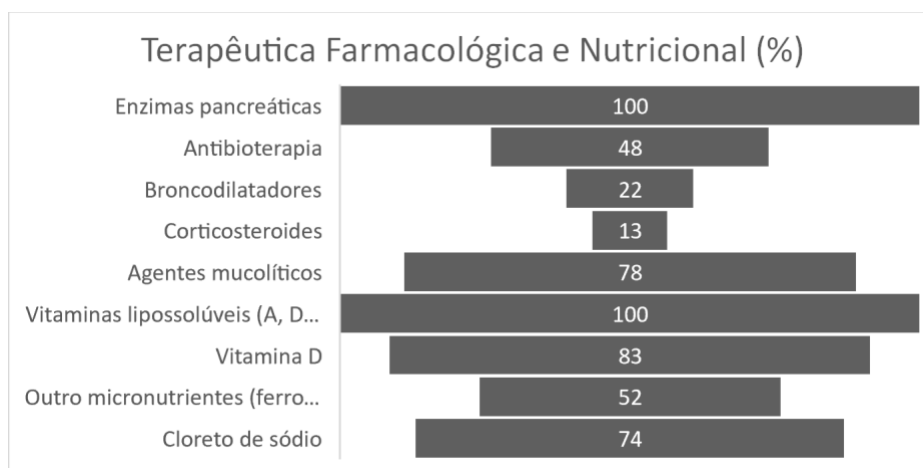


Gráfico 2- Terapêutica Farmacológica e Nutricional (%)

Em relação à terapia moduladora (Gráfico 3), apenas 3 doentes (13%) estavam sob a terapêutica kaftrio.

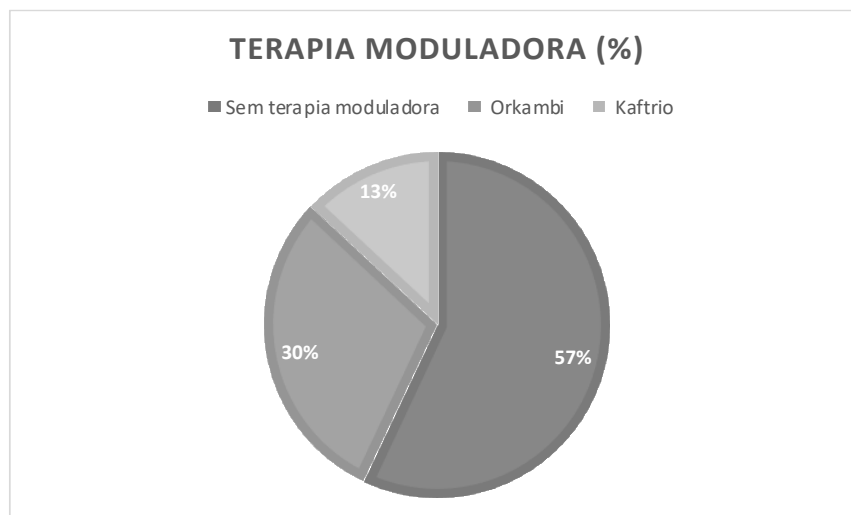


Gráfico 3- Terapêutica moduladora (%)

A maioria (83%) não teve nenhum internamento no último ano, sendo que quatro crianças (17%) tiveram apenas 1 internamento com duração média de $8,5 \pm 6,4$ dias (Tabela 2). Quando esteve presente uma infecção crónica/intermitente, o patógeno mais comum foi o *Staphylococcus aureus* (48%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* e *MRSA (Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina)*, ambas com 26%.

Tabela 2- Internamentos e infeções no último ano

	N (%)
Nº internamentos no último ano (n=23)	
Não teve	19 (83)
1	4 (17)
Nº dias internamento (n=23)	
0	19
2	1
4	1
14	2
Infeção Crónica/Intermitente no último ano	
P.aeruginosa	6 (26)
MRSA	6 (26)
S. aureus	11 (48)
H.influenzae	3 (13)
Moduladores (n=23)	
Não fazem	13 (57)
Orkambi	7 (30)
Kaftrio	3 (13)

Dos parâmetros laboratoriais (Gráfico 4), verificaram-se valores baixos de fósforo (13%), vitamina D (40%), vitamina A (9%), vitamina E (9%) e fosfatase alcalina (45%). Apenas 16 (70%) doentes apresentavam doseamento de elastase fecal destes, 13 (81%) apresentavam valores $<200 \mu\text{g/g}$, indicativo de mau controlo da insuficiência pancreática. Relativamente aos valores de FEV1, 17 doentes com doseamento com valor médio de 84,2%, sendo que destes, 13 (76%) apresentavam valores adequados ($\text{FEV1} \geq 70\%$) e 4 (24%) apresentavam valores moderadamente baixos (entre 40 e 69%).

Em relação à atividade física, 70% dos doentes praticava atividade física de forma moderada, sendo que 30% praticava menos de 30 minutos de atividade física/dia.

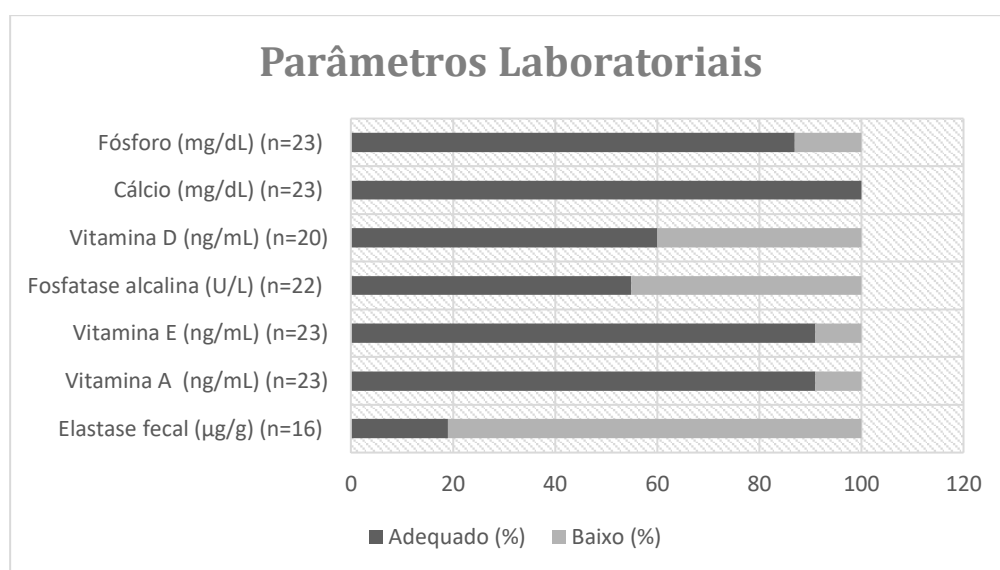


Gráfico 4- Parâmetros Laboratoriais

4.2 Estado Nutricional

As variáveis antropométricas estão apresentadas na Tabela 3 e Gráfico 5. A maioria da amostra (91,3%) apresentava-se em eutrofia (z-score entre -2 e 2), segundo o z-score de IMC. No entanto, um doente (4,3%) apresentava-se em magreza e um doente (4,3%) em magreza severa.

Tabela 3- Dados da avaliação antropométrica

	Min- Máx	Média±DP
Peso (Kg)	8,9- 51,9	30,8± 13,5
Altura (cm)	78,5- 163	131,7 ± 23,5
Z score peso/idade	-2,71 –1,33	-0,6 ± 0,95
Z-score Altura/Idade	-1,85 –0,93	-0,5 ± 0,82
Z-score IMC/Idade	-3,03-1,47	-0,4 ± 1
Perímetro cintura (cm)	42-73	60,8 ± 7,7
Razão Pcintura/Altura	0,39-0,54	0,47 ± 0,04
Perímetro braquial (cm)	13,8-28	19,8 ± 3,9
Perímetro pulso (cm)	10,5-73	16 ± 12,8
PCT (mm)	6-21	11 ± 4
PCSE (mm)	3,5-14	6,9 ± 2,9
Valor %MG (eq. Slaughter)	9-29	16,9 ± 5,4

DP: desvio-padrão; MG: Massa Gorda; min e max

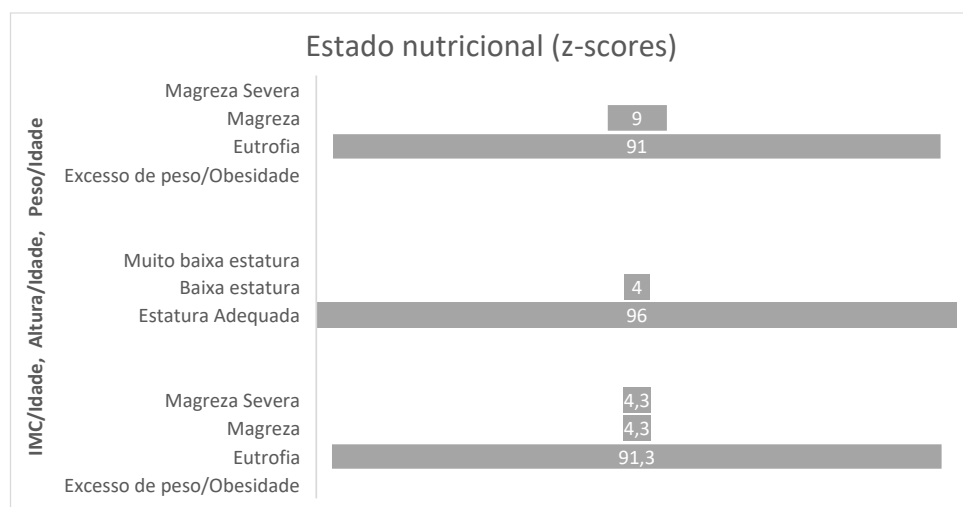


Gráfico 5- Classificação Z-score IMC/Idade, Altura/Idade, Peso/Idade

Quanto à caracterização da composição corporal, apesar da maioria dos doentes apresentar valores normais de PCT (62%), oito doentes apresentavam PCT abaixo do Percentil 25, dos quais: três encontravam-se entre o Percentil 10 e o Percentil 15, três entre o Percentil 5 e o Percentil 10 e dois abaixo do Percentil 5 (Gráfico 6). Em relação à MG, apenas 16% se encontravam acima no Percentil 25 e 32% abaixo do Percentil 5 (Gráfico 6).

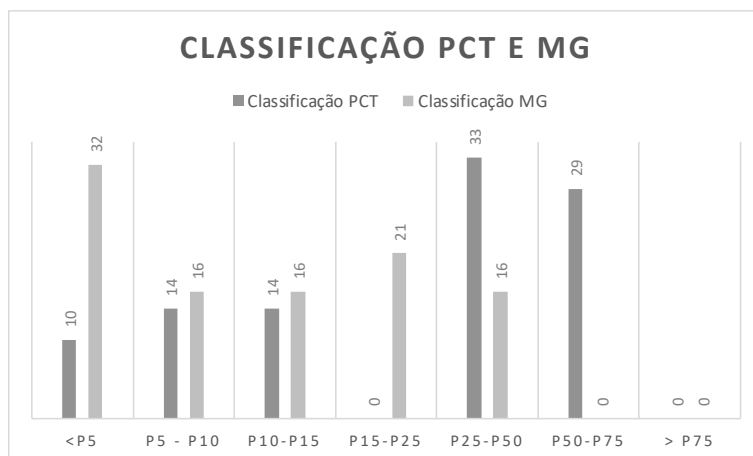


Gráfico 6- Classificação Prega Cutânea Tricipital (PCT) e Massa Gorda (MG)

Como pode observar do Gráfico 7, no IMG e IMLG os resultados encontram-se bastante distribuídos entre as categorias, sendo que a maioria tem valores adequados de IMLG (79%) e valores abaixo do recomendado do IMG (59%).

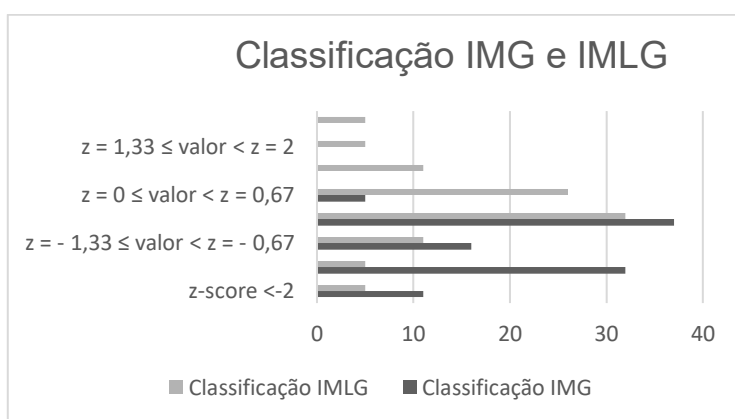


Gráfico 7- Classificação Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG) e Índice de Massa Gorda (IMG) (%)

Ao estudar a relação entre o estado nutricional e a função pulmonar (%FEV1), verificou-se que maiores valores de %FEV1 estão significativamente associados a maiores valores de Z-score de IMC para a idade ($r=0,593$; $p=0,012$), Z-score de altura para a idade ($r=0,569$; $p=0,017$) e Z-score peso para a idade ($r=0,654$; $p=0,004$).

Não foram verificadas diferenças no estado nutricional dos doentes que estavam sob terapêutica moduladora versus os que não estavam sob essa mesma terapêutica.

4.3 Ingestão alimentar

Os valores diários de ingestão alimentar e a sua comparação face às recomendações nutricionais, encontram-se na Tabela 4. Apenas foi possível recolher dados de 13 doentes que, em média, ingeriram cerca de 1980 ± 511 Kcal, $84 \text{ g} \pm 22 \text{ g}$ de proteína, $248 \text{ g} \pm 58 \text{ g}$ de glícidos

e 71g $\pm$ 29 g de lípidos. Em relação à distribuição dos macronutrientes, verificou-se que os doentes desta amostra consumiram em média 17% de proteína (2,8 g/Kg peso corporal), 51% de hidratos de carbono e 32% de lípidos das NET.

Tabela 4- Caracterização da adequação na ingestão alimentar

Energia e nutrientes	Ingestão alimentar	Recomendações**	Adesão $\geq$ às recomendações (%)	Valor p*
Energia (Kcal/dia)	1980 $\pm$ 511	-	-	-
NET (%NE)	95 $\pm$ 27	120–150 % NE	31	0,245
% Proteína	17	20 % NE	15	0
% Hidratos de Carbono	51	40-65 % NE	69	0,889
% Açúcares	21	<10 % NE	8	0,001
% Lípidos	32	35-40 % NE	23	0,101
% Ácidos gordos saturados	12	Mais baixo possível	15	0,046
% Ácidos gordos polinsaturados	4	13 % NE	0	0
% Ácidos gordos monosaturados	11	15 % NE	8	0,004
Fibra (g/dia)	18 $\pm$ 7	14-30 g	8	0,001
Vitamina A (μg/dia)	560	4-6 anos: 300 mg; 7-10 anos: 400 mg; 11-14 anos: 600 mg; $\geq$ 15 anos: 700 mg	54	0,972
Vitamina D (μg/dia)	4	15 μ g	8	0,002
Vitamina E (mg/dia)	10	3-9 anos: 7 mg; 10-14 anos: 11 mg 15-18 anos: 15 mg	38	0,408
Vitamina B12 (μg/dia)	2,0	4-8 anos: 1,2 μ g; 9-13 anos: 1,8 μ g; 14-18 anos: 2,4 μ g	77	0,016
Vitamina C (mg/dia)	130	4-8 anos: 25 mg; 9-13 anos: 45 mg; 14-18 anos: 75 mg (rapazes), 65 mg (raparigas)	100	0,001
Tiamina (mg/dia)	1,0	4-8 anos: 0,6 mg; 9-13 anos: 0,9 mg; 14-18 anos: 1,2 mg (rapazes), 1 mg (raparigas)	100	0,005
Niacina (mg/dia)	2	4-8 anos: 8 mg; 9-13 anos: 12 mg; 14-18 anos: 16 mg (rapazes), 14 mg (raparigas)	100	0,002
Riboflavina (mg/dia)	16,0	4-8 anos: 0,6mg; 9-13 anos: 0,9mg; 14-18 anos: 1,3 mg (rapazes), 1 mg (raparigas)	100	0,001
Vitamina B6 (mg/dia)	1,7	4-8 anos: 0,6mg; 9-13 anos: 1mg; 14-18 anos: 1,3 mg (rapazes), 1,2 mg (raparigas)	92	0,019
Folatos (mg/dia)	193	4-8 anos: 200 mg; 9-13 anos: 300 mg; 14-18 anos: 400 mg	8	0,003
Ferro (mg/dia)	11	4-8 anos: 10 mg; 9-13 anos: 8 mg; 14-18 anos: 11 mg (rapazes), 15 mg (raparigas)	62	0,624
Cálcio (mg/dia)	1069	4-10 anos: 800 mg; 11-17 anos: 1150 mg; $\geq$ 18 anos: 1000 mg.	62	0,235
Fósforo (mg/dia)	1289	4-8 anos: 500 mg; 9-18 anos: 1250 mg;	62	0,039
Sódio (mg/dia)	2824	1200-1500 mg	100	0,001
Potássio (mg/dia)	3160	3800-4700 mg	8	0,003
Magnésio (mg/dia)	313	4-8 anos: 130 mg; 9-13 anos: 240 mg; $\geq$ 14 anos: 410 mg (rapazes), 360 mg (raparigas)	62	0,727
Zinco (mg/dia)	11	4-8 anos: 4 mg; 9-13 anos: 6 mg; $\geq$ 14 anos: 13 mg (rapazes), 7 mg (raparigas).	85	0,005

* correlação é significativa no nível de significância de 0,05; NE- Necessidades energéticas

** Refs: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. 2002; ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016

No que diz respeito ao aporte energético, apenas 31% dos doentes tiveram um aporte adequado, sendo que 38% consumiram entre 80 a 99% das suas necessidades energéticas e 31% consumiram entre 61 e 80% (Gráfico 8). Em relação aos macronutrientes, 69% dos doentes teve um consumo adequado de glícidos. Por outro lado, o consumo de proteína e lípidos foi abaixo do recomendado em 85% e 77% dos doentes, respetivamente. Destes, 15% dos doentes teve um consumo abaixo de 60% das necessidades tanto de proteína como de lípidos. Nenhum dos doentes atingiu as recomendações de AGP, apenas 8% atingiu as recomendações de AGM e apenas 15% não excedeu as recomendações de AGS, sendo que 23% consumiu mais do triplo do recomendado. Cerca de 8% dos doentes tiveram um aporte de fibra abaixo do recomendado e um aporte de açúcares simples acima do recomendado, sendo que 46% consumiram mais do dobro das recomendações.

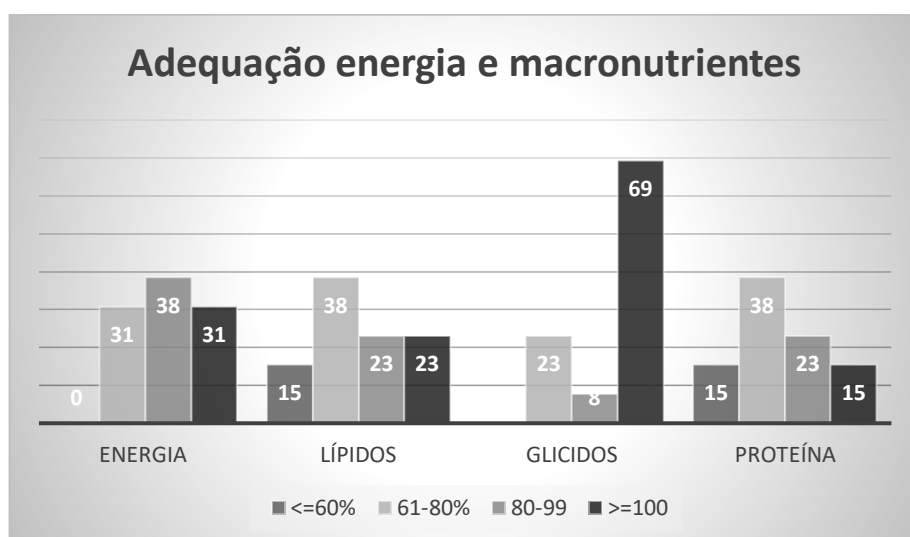


Gráfico 8- Distribuição de adequação de Energia e macronutrientes

Em relação aos micronutrientes, houve maioritariamente um baixo consumo de vitamina D (8%), vitamina E (38%), folatos (8%) e potássio (8%). Por outro lado, a maioria teve um consumo adequado de vitamina A (54%), vitamina B12 (77%), vitamina C (100%), tiamina (100%), riboflavina (100%), niacina (100%), vitamina B6 (92%), cálcio (62%), fósforo (62%), sódio (100%), zinco (85%) e magnésio (62%) tendo em conta a sua dose diária recomendada.

Relativamente à associação entre a ingestão alimentar e o estado clínico (parâmetros bioquímicos, função pulmonar e estado nutricional), existem três correlações significativamente positivas: entre a ingestão de Vitamina D e os valores séricos de cálcio ($r=0,741$; $p= 0,004$) e vitamina D ($r=0,705$; $p= 0,034$), e a ingestão de vitamina A e o z-score altura/idade ($r=0,638$; $p= 0,019$). Não foram encontradas associações significativas entre a

ingestão alimentar e a função pulmonar. Para além disso, não foram encontradas associações entre o consumo de energia, hidratos de carbono, lípidos e proteína e o estado nutricional (MG, IMG, IMLG, z-score de peso, altura e IMC para a idade).

V. Discussão

Até ao momento, foram encontradas mais de 2.000 variantes no gene CFTR⁽⁷¹⁾. A variante CFTR mais comum é F508del: 85,8% dos doentes incluídos no Registo têm pelo menos uma cópia dessa variante e há uma queda substancial na prevalência para as próximas variantes mais comuns, estando em concordância com os resultados obtidos no nosso estudo, em que 70% das crianças apresentavam pelo menos uma cópia dessa mesma variante.

Após o diagnóstico de FQ as crianças devem medir a elastase fecal de modo a avaliar o estado funcional pancreático, uma vez que cerca de 85% dos indivíduos com FQ apresentam insuficiência pancreática exócrina (elastase fecal <200 ug/g)⁽³⁾. No nosso estudo cerca de 81% das crianças que possuíam esta análise nos dois anos prévios à recolha dos dados, tinham elastase fecal <200 ug/g. A insuficiência pancreática leva a má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, que se manifesta como fezes volumosas e fétidas, desnutrição e, por vezes, falha no crescimento. A terapia vitamínica suplementar deve começar após o diagnóstico e é recomendada a monitorização anual dos níveis séricos de vitamina A, D e E^(45,72), o que justifica que 100% da nossa amostra faça TREP e suplementação de vitaminas lipossolúveis. Na monitorização anual das mesmas, apenas 9% apresentavam défices de vitamina A e E e 40% apresentavam défice de vitamina D. Estes valores são inferiores aos habitualmente presentes nestes doentes, indicando possivelmente uma correta utilização da TREP.

A maioria dos doentes apresentava parâmetros analíticos dentro dos valores de referência (albumina, proteínas totais, fosfatase alcalina, fósforo, cálcio, entre outros), o que poderá ser explicado pela adequada terapêutica farmacológica e nutricional.

No presente estudo, a maioria dos doentes apresentava classificação de IMC adequada (91,3% estavam em eutrofia) e função pulmonar fisiológica adequada (média de FEV1 de 84,2%), estando em concordância com a média de 82,8 % de FEV1 e 9,1% abaixo do percentil 10, do registo da CFF⁽²⁾. No entanto, os parâmetros recomendados e os valores-alvo para uso na avaliação do estado nutricional em doentes com FQ foram alterados com as *guidelines* mais recentes publicadas em 2016 pela ESPEN-ESPGHAN-ECFS. De acordo com o consenso mais recente, o percentil 50 foi definido como a meta nutricional, ou seja, afirmou-se que para poder ser considerado um estado nutricional adequado, as crianças com FQ deveriam ter um crescimento semelhante aos seus pares saudáveis^(9,31,73). Para aceitação de uma população como

em sua maioria saudável, o z-score médio deve ser próximo de zero e no nosso estudo apenas 7 doentes (30%) se encontram igual ou acima do Percentil 50 ($z\text{-score} \geq 0$). Apesar de se apresentarem em eutrofia, mantêm-se abaixo da maioria dos pares saudáveis. Para além disto, apenas 16% dos doentes apresentavam valores normais de MG e 21% dos doentes apresentavam baixo IMLG, salientando a importância da avaliação da composição corporal e não apenas do peso e altura. Por exemplo, num estudo transversal de King S.J et al. com 86 adultos com FQ, encontrou-se depleção de MLG em 14% dos participantes, mas não foi detetada pelo IMC em 58% dos casos⁽⁷⁴⁾. O IMC não distingue MG e MLG pelo que utilizá-lo isoladamente como um marcador do estado nutricional será ignorar outros fatores complexos que contribuem para um mau estado nutricional e para piores *outcomes* clínicos, como a função pulmonar^(35,38). Num estudo publicado em 2021 por Ritchie H et al. com 114 doentes pediátricos com FQ constatou que doentes com $\text{IMLG} < \text{percentil } 10$ tinham FEV1 9,5% menor e menores z-scores de densidade mineral óssea do que doentes com $\text{IMLG} > \text{percentil } 10$ ⁽³⁷⁾.

A importância de melhorar o estado nutricional em doentes portadores de FQ foi identificada pela primeira vez por Corey et al. em 1988, que identificou que indivíduos mais altos e mais pesados submetidos a dieta sem restrições e com suplementação adequada de enzimas pancreáticas, tiveram melhor sobrevida em comparação com seus pares, apesar da função pulmonar semelhante⁽⁷⁵⁾. No presente estudo observacional, em concordância com muitos outros estudos^(39,49,76-79), confirmou-se a correlação entre o estado nutricional e a função pulmonar. Vários estudos a curto prazo mostraram associações entre várias medidas do estado nutricional em crianças e função pulmonar ou sobrevida^(39,49,76-78). No nosso estudo, maiores valores de z-score de IMC, peso e altura para a idade estavam associados a maiores valores de FEV1. No entanto, ao contrário do verificado numa revisão sistemática de Calella P et al., não encontramos associações entre o FEV1 e MG e/ou MLG. Calella P et al. encontraram uma associação significativa e consistente entre baixa MLG e baixa função pulmonar⁽⁷⁶⁾. Estes resultados podem ser explicados pela baixa dimensão da nossa amostra.

No presente estudo, para caracterizar o estado nutricional, para além de parâmetros antropométricos, caracterizámos a ingestão de energia e nutrientes deste grupo de doentes pediátricos com FQ. Recorremos a um registo alimentar de três dias e calculámos as suas necessidades tendo por base o mínimo recomendado nas novas *guidelines* sobre nutrição na FQ⁽⁹⁾. O cálculo do metabolismo basal foi calculado através da fórmula do *Institute of Medicine of the National Academies*⁽⁷⁰⁾ uma vez que as fórmulas de Harris Benedict, FAO/WHO e Schofield mostraram ter aplicação limitada em crianças doentes⁽⁸⁰⁾.

A ingestão alimentar tem sido um parâmetro bastante estudado na FQ, no entanto as diferentes metodologias de avaliação podem justificar os resultados bastante variados. Uma revisão sistemática recente concentrou-se na perspectiva histórica dos estudos de ingestão alimentar em crianças com FQ (1969 a 2016). Todos os estudos avaliados levaram em consideração a ingestão de energia. Entre eles, cerca de 33% a 66% analisaram a ingestão de macronutrientes. Menos de 50% dos estudos utilizaram recordatórios alimentares de 24 horas para a recolha dos seus dados⁽⁸¹⁾. As *guidelines* recomendam avaliar a ingestão alimentar através de um diário alimentar de 3 a 5 dias uma vez que fornece uma informação mais precisa e detalhada para uma avaliação quantitativa da ingestão de energia e nutrientes, que foi o método de avaliação utilizado no nosso estudo^(9,44,50).

Os resultados obtidos neste estudo foram: Baixo consumo de energia, proteína, lípidos (dos quais AGP e AGM), fibra, vitamina D, vitamina E, folatos e potássio; Consumo adequado de glícidos, vitamina A, vitaminas do complexo B (com exceção do folato), vitamina C, ferro, cálcio, fósforo, magnésio e zinco; Alto consumo de açúcares e gorduras saturadas;

Relativamente à ingestão energética, 31% da amostra consumiu menos que 80% das suas necessidades, 38% consumiu entre 80 e 99% e 31% consumiu mais do que as suas necessidades. Este resultado está de acordo com alguns estudos mais recentes que sugerem que as crianças com FQ atingem marginalmente as recomendações de energia⁽⁵³⁾. Um desses estudos é o estudo multicêntrico europeu, que incluiu 207 doentes com FQ de seis centros de referência europeus, que incluía Lisboa⁽²⁸⁾.

Relativamente à ingestão de macronutrientes, em média os doentes seguiam uma distribuição na fórmula dietética de 17% de proteína, 51% de hidratos de carbono e 32% de lípidos das NET. O baixo consumo de proteína, AGP, AGM e fibra e elevados consumos de açúcares simples e AGS são resultados consistentes com a literatura^(24,27,28,81,82). A adesão a uma dieta rica em gordura tem sido a pedra angular do tratamento da FQ por mais de 25 anos e a literatura reporta que os doentes têm cumprido essas recomendações, representando cerca de 30-35% ou mais das suas NET^(27,28,79,80,81). No nosso estudo o consumo médio também foi de 32% das NET mas apenas 23% dos doentes cumpriram as recomendações lipídicas totais, sendo que 46% consumiram entre 80 e 99% das suas necessidades, 38% entre 60 e 79% e 15% menos de 60% das necessidades. No entanto, o problema nas dietas ricas em gordura é o teor correspondentemente elevado de AGS e baixo de AGP e AGM que é considerado prejudicial à saúde cardiovascular⁽⁸³⁾. Posto isto, foi demonstrado que a composição da ingestão de gordura na dieta desempenha um papel fundamental na prevenção de doenças no futuro, com a ingestão de AGM e AGP relacionada com níveis mais altos de ácidos gordos essenciais na FQ. De

acordo com os resultados nos estudos que avaliaram também o grupo de alimentos consumidos, deve ser recomendado reduzir a ingestão de AGS e aumentar a ingestão de AGP e AGM por meio da substituição do consumo de doces e salgados por frutos oleaginosos e aumento da ingestão de peixe; reduzir a ingestão de açúcar limitando o consumo destes snacks e substituindo-os por frutas; aumentar a ingestão de proteínas aumentando o consumo de peixes e frutos oleaginosos e menos carnes vermelhas; e aumentar a ingestão de fibras promovendo o consumo de leguminosas, hortaliças e frutos oleaginosos. Seguir essas recomendações provavelmente levaria a modificações importantes na ingestão alimentar, portanto, o aconselhamento individualizado por nutricionistas é extremamente necessário⁽²⁸⁾.

Relativamente à ingestão de micronutrientes, a ingestão foi baixa para a vitamina D, vitamina E, o potássio e os folatos, havendo um consumo adequado para os restantes micronutrientes avaliados. No entanto, a partir dos 2 anos de idade, o CFF não tem recomendações específicas para a ingestão de sódio para indivíduos com FQ, além de usar o sal de cozinha nas refeições e fornecer fontes adicionais de sal durante o exercício e/ou exposição ao calor excessivo^(9,72). Não há recomendações para doses específicas adicionais de vitaminas hidrossolúveis e outros minerais, com a exceção do cálcio na FQ^(9,72), pelo que as necessidades consideradas no cálculo foram as da população em geral. Doentes com FQ podem apresentar deficiência de cálcio devido a vários motivos, como deficiência de vitamina D ou ingestão ou absorção reduzida de cálcio. A ingestão recomendada de cálcio depende da idade e do sexo^(9,72). A maioria dos estudos existentes não avaliou o consumo das vitaminas mas apenas de alguns minerais específicos como o cálcio, o ferro e o sódio, onde o consumo foi adequado na maior dos centros em estudo⁽²⁸⁾. Num estudo de Verónica B et al., que avaliou a ingestão dos micronutrientes, os doentes tinham consumos adequados das vitaminas hidrossolúveis, cálcio, ferro e magnésio. Mas tinham consumos inadequados de vitamina A e E, tendo em conta as necessidades aumentadas destas vitaminas lipossolúveis nas crianças com FQ. Tinham também consumos deficientes de zinco, não estando em concordância com os nossos resultados⁽⁸⁰⁾.

Em concordância com outros trabalhos^(17,84), não foram encontradas associações significativas entre a ingestão alimentar e a função pulmonar. Para além disso, não foram encontradas associações significativas entre o consumo de energia, glícidos, lípidos e proteína e o estado nutricional (z-score de peso, altura e IMC para a idade, MG, MLG). Os resultados relacionados com a nutrição avaliados noutros estudos incluíram a função pulmonar medida pelo FEV1, IMC em adultos ou z-score de IMC em crianças, sintomas gastrointestinais, níveis de vitaminas lipossolúveis, glicemia e perfil lipídico. Não temos conhecimento de estudos que avaliem a associação entre a distribuição de macronutrientes e outros parâmetros como a

qualidade de vida e a mortalidade na FQ. A revisão sistemática de McDonald CM et al. identificou amplas variações na ingestão de distribuição de macronutrientes entre os estudos com os lípidos a fornecer aproximadamente 20 a 49% das NET, hidratos de carbono 32 a 67% e proteína 8 a 23% da ingestão energética^(17,84).

Foram apenas encontradas associações significativamente positivas entre a ingestão de vitamina D e os valores séricos de cálcio e vitamina D, como seria de esperar tendo em conta o metabolismo da mesma⁽⁸⁵⁾. Houve também associação significativamente positiva entre a ingestão de vitamina A e o z-score altura/idade que, apesar do tamanho da amostra ser reduzido, existem associações entre a vitamina A e a saúde óssea, que proporciona o normal crescimento das crianças^(86,87).

Em 21 de outubro de 2019, a *Food and Drug Administration* aprovou uma nova terapia de combinação tripla (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) para indivíduos com FQ com idade igual ou superior a 12 anos e pelo menos um alelo com a variante F508del. Isso ampliou significativamente a elegibilidade de moduladores para pessoas com FQ para aproximadamente 80% da população registada com base na sua idade e genótipo. Além do novo modulador CFTR, a idade para início de moduladores previamente aprovados foi reduzida nos últimos anos. Esta prática não poderia estar ainda implementada na nossa amostra, uma vez que efetivamente só em Julho de 2021 é que em Portugal o INFARMED aprovou a utilização, em hospitais do Serviço Nacional de Saúde, do Kafrio em crianças com idade superior a 12 anos que são homozigóticas ou heterozigóticas para a mutação F508del e estendeu os critérios de utilização do Orkambi para crianças dos 2 aos 11 anos também com estas mutações⁽⁸⁸⁾. Assim justifica-se de 57% dos doentes ainda não estarem a fazer nenhum tipo de terapêutica moduladora, apenas 13% estão sob Kafrio e 30% sob Orkambi. Prevê-se que no futuro estes valores aumentem progressivamente e possivelmente se venha a refletir na melhoria do estado nutricional^(4,26,35). Espera-se que a prevalência de excesso de peso e obesidade aumentem na população com FQ, à medida que o uso dos moduladores genéticos se torne generalizado. Estes moduladores, altamente eficazes, têm sido associados com aumento de peso e IMC⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. No entanto, na nossa amostra ainda não é o caso uma vez existem poucos doentes sob terapêutica moduladora e os que estão sob essa terapêutica, iniciaram recentemente, pelo que não encontrámos associação entre os doentes que estão sob terapêutica moduladora e melhoria do estado nutricional.

O legado da dieta da FQ que os doentes seguem desde a infância, com alto valor energético e alto teor de gordura, sem restrições, provavelmente contribui para um balanço energético positivo que promove ganho de peso excessivo ao longo dos anos⁽⁹²⁾. De fato, como

indicado anteriormente os estudos sobre a qualidade da dieta em crianças com FQ mostraram ingestão elevada de gordura saturada, gordura trans e calorias totais, mas baixa ingestão de alimentos ricos em nutrientes, como frutas e vegetais⁽²⁸⁾. Um padrão semelhante foi observado em adultos com FQ num estudo transversal que demonstrou ingestão elevada de açúcares adicionados, grãos refinados, ácidos gordos trans e baixa ingestão de grãos integrais e fibras⁽¹⁷⁾. Além disso, a má qualidade da dieta foi associada a altos níveis de tecido adiposo visceral⁽⁹³⁾. Posto isto, apesar de a amostra no nosso estudo não indicar uma população com peso excessivo, a prevalência da desnutrição na FQ está a diminuir e, sendo que a esperança média de vida destes doentes está a aumentar, é bastante importante focarmos as nossas estratégias não só no elevado aporte calórico e teor lipídico como também focar na qualidade dos alimentos fornecidos⁽⁹²⁾. O amplo espectro do estado nutricional observado atualmente na FQ destaca a necessidade de uma terapia nutricional altamente individualizada. O nutricionista deve trabalhar cuidadosamente com os doentes com planos de cuidados nutricionais personalizados para otimizar os resultados de saúde, com base no estado clínico individual, considerações culturais e preferências alimentares.

VI. Conclusão

O presente estudo trouxe como contribuição para o conhecimento atual, a caracterização detalhada da composição corporal e da ingestão alimentar numa população pediátrica com FQ. Determinar o estado nutricional atual é o primeiro passo para atingir as metas nutricionais em doentes com FQ⁽⁹⁴⁾. Em suma os dados refletem uma população que na sua maioria se apresentava em eutrofia segundo o IMC com uma ingestão alimentar marginalmente adequada em termos energéticos. No entanto, foram verificados alguns casos de baixo peso e altura para a idade e elevada prevalência de défice de MG, salientando a relevância de fazer avaliação da composição corporal. É importante salientar que, quando as novas classificações nutricionais são utilizadas, fica claro que menos doentes podem ser aceites como tendo um estado nutricional normal.

Os resultados demonstraram também uma relação significativa entre o estado nutricional e a função pulmonar. Estes 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.

Será muito empolgante o futuro com novas moléculas farmacológicas, principalmente perceber o seu impacto na composição corporal dos doentes com FQ. Ultimamente, o panorama da FQ, especialmente em doentes adultos, está a criar novos desafios nutricionais, como sobrepeso/obesidade e comorbidades associadas, como doença cardiovascular, hipertensão e síndrome metabólica^(6,95). Mais estudos são necessários, no futuro, para analisar as mudanças no estado nutricional destes doentes e os efeitos nocivos de uma dieta rica em gordura (especialmente em AGS), provavelmente considerando um maior tempo de observação.

O presente trabalho pretendeu assim trazer evidência adicional para uma intervenção nutricional cada vez mais precoce e individualizada nesta população de doentes. 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. Examinar dados de ingestão alimentar numa amostra maior e mais representativa de doentes com FQ, permitiria uma maior generalização. Além disso, embora o diário alimentar de três dias seja um método de avaliação válido, são também vulneráveis a relatos imprecisos de sobre e/ou sob registo, quando feitos de forma independente pelo sujeito. Além disso, o tamanho da porção foi avaliado com recurso a medidas padrão (ao invés de pesagens) pelo que podem não revelar com precisão a ingestão dos doentes.

Salienta-se a importância de estudos futuros nesta área com amostras de maior dimensão e com seguimento longitudinal dos doentes, incluindo, designadamente:

- A caracterização do estado nutricional incorporando a avaliação da composição corporal e da robustez óssea;
- O desenvolvimento e validação de questionários que avaliem, de forma detalhada e rigorosa, a ingestão alimentar, tendo em consideração as particularidades desta população e estudando, não só os nutrientes como também a avaliação da presença dos grupos alimentares;
- O impacto da terapêutica moduladora no estado nutricional (fazendo um acompanhamento antes e após o início da terapêutica);
- O estudo da eventual associação entre a ingestão alimentar, o estado nutricional e o estado clínico/progressão da doença, integrando o maior número de variáveis possível.

VII. Referências bibliográficas

1. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450–3.
2. Foundation CF. Patient registry 2020- Annual data report. 2020;
3. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021;42(2):55–65.
4. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(7):1364-1378.e2.
5. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397(10290):2195–211.
6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65–124.
7. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):198–207.
8. Patel D, Shan A, Mathews S, Sathe M. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients*. 2022;14(5):1–17.
9. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–77.
10. Endres TM, Konstan MW. What Is Cystic Fibrosis? *JAMA*. 2022;
11. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):419–30.
12. DGS. Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma Da Direção Geral Da Saúde. 2015;1–13.
13. Direção geral da saúde. Tratamento e Seguimento em idade pediátrica e no adulto. Norma Da Direção Geral Da Saúde. 2015;16.
14. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis D. Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci*. 2019;7(2):32.

15. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From ivacaftor to triple combination: A systematic review of efficacy and safety of cftr modulators in people with cystic fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):1–23.
16. Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Lynch DA, et al. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(1):12–9.
17. McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Alvarez JA, Padula L, Rozga M. Dietary Macronutrient Distribution and Nutrition Outcomes in Persons with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121(8):1574-1590.e3.
18. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: A review. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):676–83.
19. Freswick PN, Reid EK, Mascarenhas MR. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis. *Nutrients.* 2022;35(2):125–9.
20. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis.* 2014;46(10):865–74.
21. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181:S4-S15.e1.
22. World Health Organization. Classification of Cystic Fibrosis and related disorders. WHO/ICF(M)A/ECFTN Meet. 2001;
23. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(S1):S23–42.
24. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Devetzi P, Petrocheilou A, Kaditis AG, Papamitsou T, et al. Adherence to dietary recommendations, nutrient intake adequacy and diet quality among pediatric cystic fibrosis patients: Results from the greecf study. *Nutrients.* 2020;12(10):1–12.
25. Hommel KA, Rausch J, Towner E k., Schall J. Adherence to Nutritional Supplementation in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Nurs.* 2019;176(4):139–48.

26. McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(8):1591-1636.e3.
27. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros*. 2017;16(4):510–8.
28. Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Martins T, Ruperto M, Colombo C, et al. The Relative Contribution of Food Groups to Macronutrient Intake in Children with Cystic Fibrosis: A European Multicenter Assessment. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(8):1305–19.
29. van der Haak N, King SJ, Crowder T, Kench A, Painter C, Saxby N. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. *J Cyst Fibros*. 2020;19(1):16–25.
30. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–78.
31. Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16:S87–93.
32. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;
33. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: Are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(5):558–64.
34. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Vassilakou T. Triage for malnutrition risk among pediatric and adolescent outpatients with cystic fibrosis, using a disease-specific tool. *Children*. 2020;7(12):1–10.
35. Scully KJ, Jay LT, Freedman S, Sawicki GS, Uluer A, Finkelstein JS, et al. The Relationship between Body Composition, Dietary Intake, Physical Activity, and Pulmonary Status in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2022;14(2).
36. Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement

- therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2014;164(5):1110-1115.e1.
37. Ritchie H, Nahikian-Nelms M, Roberts K, Gemma S, Shaikhkhalil A. The prevalence of aberrations in body composition in pediatric cystic fibrosis patients and relationships with pulmonary function, bone mineral density, and hospitalizations. *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):837–42.
 38. Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021;26:100272.
 39. Nagy R, Gede N, Párnitzky A. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis- A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2022;
 40. Chaves C, Britto J, Oliveira CQ de, Gomes MM, Cunha ALP da. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *Bangladesh J Med Sci*. 2008;4(1):10–9.
 41. Contreras-bolívar V, Oliveira C, Porras N, García-olivares M, Girón MV, Sánchez- FJ, et al. Assessment of body composition in cystic fibrosis: agreement between skinfold measurement and densitometry. *Nutr Hosp*. 2021;0–6.
 42. 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. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(5):701–14.
 43. J Lai HuiChuan, Suzanne MS. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J clin Nutr*. 2008;23(1):1–7.
 44. Lusman S, Sullivan J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):661–78.
 45. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 SUPPL.):S73–93.
 46. 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.

47. MA T, Quirk P S, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition*. 1995;
48. D Stapleton, D Kerr, L Gurrin, P. Sly. Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;
49. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition- related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;
50. Fischer M, JeVenn A, Hipskind P. Evaluation of muscle and fat loss as diagnostic criteria for malnutrition. *Nutr Clin Pr*. 2015;
51. Hummell C, Cummings M. Role of the nutrition-focused physical examination in identifying malnutrition and its effectiveness. *Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2021;
52. Oliveira G, Oliveira C, Casado-Miranda E, Padilla A, Dorado A, Rojo-Martinez G, et al. Markers for the Validation of Reported Dietary Intake in Adults with Cystic Fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(10):1704–11.
53. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2014;33(3):528–32.
54. Li L, Somerset S. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations. *Clin Nutr*. 2016;35(4):775–82.
55. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387–94.
56. Hollander FM, De Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: Latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):556–61.
57. Brady MS, Garson JL, Krug SK, Kaul A, Rickard KA, Caffrey HH, et al. An Enteric-Coated High-Buffered Pancrelipase Reduces Steatorrhea in Patients with Cystic Fibrosis: A Prospective, Randomized Study. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(8):1181–6.
58. Gibson HT, McDonald CM, Derrick JW, Eggett DL, Bellini SG. Evaluating Changes in Handgrip Strength in Children With Cystic Fibrosis: A Pilot Study. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(2):261–7.

59. Strandvik B. Nutrition in Cystic Fibrosis—Some Notes on the Fat Recommendations. *Nutrients*. 2022;
60. Simon MIS dos S, Dalle Molle R, Silva FM, Rodrigues TW, Feldmann M, Forte GC, et al. Antioxidant Micronutrients and Essential Fatty Acids Supplementation on Cystic Fibrosis Outcomes: A Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(6):1016-1033.e1.
61. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, et al. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *J Pediatr*. 2008;153(4).
62. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S16–23.
63. Roda J, Pinto-Silva C, Silva IAI, Maia C, Almeida S, Ferreira R, et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13(1–11).
64. Wells JCK, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, et al. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: A new UK reference child. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1316–26.
65. Frisancho. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. Univ Michigan Press. 1990;
66. Lee RD, DC. N. *Nutritional Assessment*. Sixth Ed New York McGraw-Hill. 2013;
67. A Rito, J Breda, I. Carmo. *Guia de Avaliação do Estado Nutricional Infantil e Juvenil*. INSA. 2010;
68. World Health Organization. *Training Course on Child Growth Assessment*. Geneva, WHO. 2008;
69. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;
70. Johnson R, Frary C. Dietary Reference Intakes for energy and physical activity; *Nutr Sci*. 2004;
71. Foundation UC, University JH, Children TH for S. The Clinical and Functional Translation of CFTR [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://cftr2.org>.

72. Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(5):1074–87.
73. De Cassya Lopes Neri L, Bergamaschi DP, Da Silva Filho LVRF. Evaluation of nutritional status in patients with cystic fibrosis according to age group. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(1):58–64.
74. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJG, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*. 2010;26(7–8):753–9.
75. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A Comparison of Survival, Growth, and Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;
76. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018;55–56:131–9.
77. Zemel B, Jawad A, FitzSimmons S, Stallings V. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;
78. Peterson M, Jacobs D, Mila C. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;
79. Konstan M, Butler S, Wohl M, Stoddard M. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;
80. Marín VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbaum O, Herrera O, et al. Energy Expenditure, Nutrition Status, and Body Composition in Children With Cystic Fibrosis. *Nutrition*. 2004;20(2):181–6.
81. Sutherland R, Collins C, Brunner R, Ooi C, Katz T. An historical perspective of dietary intake studies in children with CF. *J Cyst Fibros*. 2017;
82. Sutherland R, Katz T, Liu V, Quintano J. Dietary Intake of Energy-Dense, Nutrient-Poor and Nutrient-Dense Food Sources in Children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;
83. Smith C, Winn A, Seddon P, Ranganathan S. A fat lot of good: Balance and trends in

- fat intake in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;
84. Woestenenk J, Dalmeijer G, van der Ent C, Houwen R. The relationship between energy intake and body-growth in children with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2019;
 85. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2016;
 86. Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S, Wong SK. Vitamin a and bone health: A review on current evidence. *Molecules*. 2021;26(6).
 87. Fawzi W, Herrera MG, Willett W, Nestel P. Dietary vitamin A intake in relation to child growth. *Epidemiology*. 1997;
 88. Infarmed, SNS. Aprovados medicamentos para tratamento da Fibrose Quística. 2021;
 89. Bass RM, Tindall A, Sheikh S. Utilization of the Healthy Eating Index in Cystic Fibrosis. 2022;1–9.
 90. Bailey J, Garcia L, Rutland S, Oates G. Prevalence and correlates of overweight and obesity in a national cohort of children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;
 91. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: A double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;
 92. Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The Changing Landscape of Nutrition in Cystic Fibrosis: The Emergence of Overweight and Obesity. *Nutrients*. 2022;14(6):1–18.
 93. Bellissimo M., Zhang I, Ivie E., Tran PH, Tangpricha V, Hunt WR. Visceral adipose tissue is associated with poor diet quality and higher fasting glucose in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;
 94. Yücel A, Pekcan S, Eklioğlu BS, Yüksekaya HA, Ünal G, Yılmaz Aİ. Evaluation of nutritional status and related factors in children with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2022;64(2):274–84.
 95. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: a single-center analysis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(1):139-145. *J Cyst Fibros*. 2020;