



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Avaliação e Intervenção Nutricional na Fibrose Quística
Nutritional Assessment and Therapy in Cystic Fibrosis

Tiago de Castro Ferreira Neto

Orientado por: Professora Doutora Flora Correia

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Lista de Abreviaturas

FQ - Fibrose Quística

CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

TRN – Teste de Rastreo Neonatal

TSEP - Terapia de Substituição de Enzimas Pancreáticas

GI – Gastrointestinais

IP - Insuficiência Pancreática

DRFQ - Diabetes Relacionada com a Fibrose Quística

DHFQ - Doença Hepática relacionada com a Fibrose Quística

SOID - Síndrome Obstrutiva Intestinal Distal

CEBID - Crescimento Elevado de Bactérias no Intestino Delgado

DMO – Densidade Mineral Óssea

FEV1 - Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo

IMC - Índice de Massa Corporal

TP - Transplante Pulmonar

SNO - Suplementos Nutricionais Orais

NE - Nutrição Entérica

VET - Valor Energético Total

MMC – Massa Magra Corporal

Resumo

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética autossômica recessiva, causada pelo defeito no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). O CFTR é um canal de cloro que regula o transporte de íons cloro, sódio, bicarbonato e água. Este defeito leva à produção imperfeita de suor e de secreções espessas e viscosas que afetam os pulmões, pâncreas, fígado, intestinos, vesícula biliar e trato reprodutivo. As complicações respiratórias são o principal fator para a morbidade e mortalidade. A esperança média de vida na FQ tem aumentado, pelo que o número de adultos está a crescer rapidamente, de tal forma que na maioria dos países desenvolvidos o seu número já é superior ao de crianças. A implementação do teste de rastreio neonatal (TRN), a intervenção médica e nutricional baseada em evidência e os fármacos moduladores do CFTR são responsáveis por esta melhoria. Os fármacos moduladores do CFTR apesar de não conseguirem reverter a doença, têm o potencial para melhorar o estado de saúde, sobrevivência e a qualidade de vida da maioria da população com FQ. A dieta hiperenergética e hiperlipídica, com a suplementação de vitaminas lipossolúveis e minerais e terapia de substituição de enzimas pancreáticas (TSEP) é a abordagem nutricional *standard* na FQ. Um bom estado nutricional está associado com uma melhor função pulmonar, o que potencia melhores resultados clínicos e sobrevivência. Apesar do estado nutricional ter evoluído notoriamente, a malnutrição ainda é prevalente. Desta forma, a intervenção nutricional é uma parte essencial do tratamento da FQ.

Palavras-Chave

Fibrose Quística; CFTR; Intervenção Nutricional; Avaliação Nutricional; Malnutrição

Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive inherited disorder caused by the defect in the CFTR gene. The CFTR is a chloride channel that regulates the transport of chloride, sodium, bicarbonate and water. The defect in this gene results in a imperfection production of sweat and in the production of thick and viscous secretions affecting the lungs, pancreas, liver, intestines, gallbladder and reproductive tract. Lung disease is the main factor for morbidity and mortality. Average life expectancy in CF has increased therefore the number of adults is growing rapidly and in most of developed countries there are already more adults than children with CF. The implementation of newborn screening test, evidence-based medical, nutritional intervention and CFTR modulator therapies are responsible for this improvement. Although CFTR modulators therapies are not able to reverse the disease, they have the potential to improve health status, survival, and the quality of life of the majority of CF population. High energy and high fat diet with fat-soluble vitamins and minerals supplementation and pancreatic enzyme replacement therapy are the standard nutritional approach in CF. A better nutritional status is associated with improved lung function, which improves better clinical outcomes and survival. Nevertheless nutritional status has evolved notably, malnutrition is still prevalent. Consequently nutritional intervention is an essential part of CF treatment.

Keywords

Cystic Fibrosis; CFTR; Nutritional Assessment; Nutritional Therapy; Malnutrition

Índice

Lista de Abreviaturas.....	i
Resumo	ii
Palavras-Chave.....	ii
Abstract.....	iii
Keywords.....	iii
Introdução.....	1
Epidemiologia.....	1
Diagnóstico.....	2
Fisiopatologia.....	3
Genética.....	5
Intervenção Médica.....	5
Intervenção Nutricional.....	7
Estado Nutricional.....	13
Análise Crítica e Conclusão.....	15
Referências Bibliográficas.....	16

Introdução

A FQ é uma doença genética autossômica recessiva, que envolve a produção imperfeita de suor e secreções e que afeta vários órgãos, sendo os pulmões o mais afetado.^(1, 2) É causada por mutações no gene CFTR. O CFTR é um canal de cloro e uma proteína reguladora encontrada em todos os tecidos exócrinos. O defeito no CFTR causa uma alteração no transporte de íons cloro, sódio e bicarbonato, o que resulta na produção de secreções espessas e viscosas nos pulmões, pâncreas, fígado, intestinos, vesícula biliar e trato reprodutivo, aumentando também a concentração de sal nas secreções das glândulas sudoríparas. A doença pulmonar é o maior contribuinte para a morbidade e mortalidade.⁽²⁻⁹⁾

Epidemiologia

A FQ é a doença hereditária mais comum na raça branca, com uma incidência de 1 em 2000-3000 recém-nascidos, sendo menos frequente na raça negra, 1 em 15000, e rara em indivíduos asiáticos, 1 em 35100.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ Em Portugal a incidência é menor, 1 a 6000-8000.^(8, 16) A sobrevivência tem aumentado significativamente, de uma esperança média de vida de 30 anos em 1989 para 41,7 anos em 2015.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Estima-se que as crianças nascidas em 2000 atinjam idades superiores a 50 anos.⁽²⁰⁾ A implementação do TRN, guidelines de tratamento médico e nutricional baseadas em evidência e a introdução de fármacos moduladores do CFTR são fatores responsáveis por esta melhoria.^(17, 21-24) Assim, o número de adultos está a aumentar rapidamente, uma vez que a maioria das crianças chega à idade adulta.^(1, 14, 18, 25) Na maioria dos países desenvolvidos, o número de adultos com FQ é superior ao de crianças.^(2, 26-28) Por sua vez, em Portugal os adultos contribuem para 1/3 da população.⁽⁸⁾ A idade de diagnóstico associa-se inversamente com a

mortalidade.⁽²⁵⁾ Os indivíduos que são diagnosticados em adultos têm uma maior heterogeneidade de mutações, apresentações clínicas mais variáveis, formas de doença mais leves^(29, 30), melhor prognóstico^(30, 31), melhor função pulmonar, maiores taxas de suficiência pancreática, melhor estado nutricional, menos complicações gastrointestinais (GI) e maior esperança média de vida em comparação com adultos diagnosticados em crianças.^(27, 31-33) Estudos têm demonstrado uma menor sobrevivência nas mulheres.^(20, 21, 34-36) Uma das razões apontadas é a infeção pela *P. aeruginosa* ser mais frequente e precoce, além do maior risco de exacerbação pulmonar.⁽³⁷⁻³⁹⁾

Diagnóstico

O diagnóstico inicialmente baseava-se no fenótipo.⁽⁴⁰⁾ Com a implementação dos TRN^(25, 41-43) a maioria dos diagnósticos ocorre em crianças assintomáticas ou minimamente sintomáticas.^(41, 44) Indivíduos com TRN positivo, sinais clínicos compatíveis com a FQ ou história familiar devem ser submetidos à prova quantitativa do suor (*gold-standard* do diagnóstico). Se o teor de cloro no suor apresentar valores superiores ou iguais a 60mmol/L e na presença de 2 mutações causadoras de FQ é feito o diagnóstico.^(10, 15) No caso de valores de 30-59 mmol/L em 2 ocasiões separadas, deve-se realizar a análise genética do CFTR.^(10, 45-49) Se forem identificadas 2 mutações causadoras de FQ, em 2 cromossomas separados, é feito o diagnóstico. Se nenhuma mutação for identificada, a FQ é improvável.⁽¹⁰⁾ Caso sejam identificadas mutações de consequência clínica variáveis, deve-se realizar os testes fisiológicos do CFTR^(10, 50-54) compostos pela determinação da diferença de potencial nasal⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾ e pela determinação da secreção de cloreto a nível da mucosa intestinal^(20, 53, 59-63). Se estes demonstrarem disfunção do CFTR é feito o diagnóstico.⁽¹⁰⁾ Se a função se mantém preservada, a FQ é improvável.⁽¹⁰⁾

Finalmente, com valores de cloro no suor inferiores ou iguais a 29mmol/L a FQ é improvável.⁽¹⁰⁾ Para os indivíduos não rastreados e os que apresentam sintomas mas com TRN falso negativo^(64, 65), o diagnóstico suprarreferenciado permanece aplicável.^(10, 66) Em Portugal, foi efetuado um estudo-piloto do TRN da FQ que demonstrou a necessidade da sua implementação.⁽⁶⁷⁾

Fisiopatologia

As complicações respiratórias incluem as bronquiectasias, infeções crónicas, pólipos nasais, pneumotórax e insuficiência respiratória. Na FQ o muco espesso e viscoso resulta na obstrução das vias aéreas. Isto torna-as vulneráveis à infeção crónica e inflamação, o que pode causar insuficiência respiratória.^(3, 68, 69) Ocorre também uma elevada concentração de neutrófilos e de protéases, que sobrepõe a quantidade de anti protéases pulmonares, o que diminui a capacidade de eliminação do muco, aumenta a inflamação, diminui a capacidade da resposta imune e aumenta a destruição tecidual.⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾ As complicações GI incluem insuficiência pancreática (IP), deficiências nutricionais (gordura e vitaminas lipossolúveis), diabetes relacionada com a FQ (DRFQ), doença hepática relacionada com a FQ (DHFQ), litíase vesicular, síndrome obstrutiva intestinal distal (SOID), obstipação, crescimento elevado de bactérias no intestino delgado (CEBID), e refluxo gastro esofágico.^(3, 75-82) A IP é a complicação GI mais comum, afetando 85%-90% da população.^(7, 83-87) Com a obstrução dos ductos pancreáticos^(84, 88) o pâncreas é incapaz de libertar as enzimas necessárias para a digestão e absorção de gordura, proteína e vitaminas lipossolúveis.⁽⁷⁾ A IP é a principal causa de mal absorção, contribuindo para a malnutrição. Os sintomas são esteatorreia, fezes volumosas com coloração amarela, gordurosas e fétidas e a distensão abdominal. O funcionamento das enzimas pancreáticas pode ser

estimado através da avaliação da ingestão de gordura e a sua excreção em 72 horas⁽⁷⁷⁾ e pela determinação do coeficiente de absorção de gordura.⁽⁶⁾ O teste da fecal elastase-1 é não invasivo e rápido podendo avaliar a IP.⁽⁸⁹⁾ A otimização da intervenção nutricional e da TSEP permite ultrapassar eficazmente a IP.⁽⁸⁾ A destruição progressiva das células β resulta na DRFQ. A sua prevalência aumenta com a idade, afetando 20% da população aos 30 anos e mais de 50% aos 40 anos.^(1, 3, 90-92) A DRFQ é uma forma distinta da diabetes mellitus tipo 1 e 2. A deficiência de insulina é a sua principal causa, mas também se verifica insulinoresistência.^(7, 93-95) A DRFQ através da perda do efeito anabólico da insulina e consequente catabolismo proteico^(90, 91, 96-98) e dos níveis elevados de glicemia que promovem a colonização bacteriana⁽⁹⁰⁾, afeta adversamente a função pulmonar e aumenta 6 vezes o risco de mortalidade.^(6, 7) Assim, recomenda-se a monitorização regular da glicemia.⁽⁹⁹⁾ A DHFQ manifesta-se pela cirrose biliar (2% a 15%) e a hipertensão portal (5%-7%)⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾, ocorrendo também esteatose hepática e cálculos biliares.⁽⁸⁾ A diminuição da função hepática está associada a uma deficiente função pulmonar.^(6, 103) Nos ductos biliares há uma diminuição do fluxo de bÍlis, o que leva à obstrução dos ductos e colestase⁽⁷⁾, afetando a absorção de gorduras, vitaminas lipossolúveis⁽¹⁰⁴⁾ e cálcio, o que contribui para um pior estado nutricional.^(100, 103-108) A SOID é caracterizada pela obstrução completa ou incompleta ileocecal e ocorre especialmente nos indivíduos com IP e nos adultos.^(8, 75, 78) A baixa densidade mineral óssea (DMO), osteopenia e osteoporose com um risco aumentado de fratura são comuns nos adultos.^(106, 108, 109) A baixa DMO está associada à redução da capacidade de trabalho e a doença pulmonar severa.⁽⁶⁾ Os principais fatores de risco nutricionais são a deficiência de vitamina D, K e cálcio.^{(107,}

Genética

O gene CFTR está localizado no cromossoma 7q31.2.⁽¹⁷⁾ Mais de 2000 mutações foram identificadas, das quais a F508del é a mais comum (90% dos indivíduos são heterozigóticos e 50% são homozigóticos).⁽¹¹¹⁾ São descritas 6 classes de mutações.⁽¹⁾ Os indivíduos com mutações da classe 1-3 manifestam formas de doença mais severa.^(1, 112) Nas mutações da classe 1 (2 a 5%) não ocorre síntese do CFTR. Na classe 2 o CFTR não se desloca até à superfície da célula. Esta classe inclui a F508del. Na classe 3 o CFTR está à superfície da célula, mas encontra-se fechado, não ocorrendo o transporte de iões. A G551D é a mais comum.⁽³⁾

Intervenção médica

O tratamento médico a nível do sistema respiratório inclui a prevenção e controlo das infeções pulmonares, controlo da inflamação e redução da viscoelasticidade, remoção do muco espesso e viscoso dos pulmões e dilatação das vias aéreas.^(1, 113-124) A TSEP é utilizada no tratamento da IP,^(6, 7) envolvendo a administração oral de enzimas pancreáticas (protéases e lípases) com o objetivo de promover a digestão adequada de proteínas e lípidos.⁽¹²⁵⁾ As preparações consistem em microsféras revestidas que diminuem a deterioração enzimática pelo ácido gástrico, melhorando a eficácia da libertação enzimática no duodeno, quando o pH é superior a 5.^(84, 86, 126) A adição de inibidores da bomba de prótons e bicarbonato pode melhorar a eficácia da TSEP.^(6, 7, 84, 127) As recomendações das doses de lípase pancreática têm em conta a idade, peso corporal e gramas de gordura ingerida por dia.⁽⁶⁾ Para adultos, recomenda-se começar com 500 U de lípase/kg/refeição, aumentando até ao máximo de 1000-2500 U de lípase/kg por refeição; ou 10 000 U de lípase/kg por dia; ou 2000-4000 U lípase/g de gordura ingerida.⁽⁶⁾ Apesar da otimização da TSEP, a absorção de gordura é de 85%-90%, sendo inferior aos 95%

da população em geral.^(127, 128) Recomenda-se que a monitorização do tratamento seja feita a cada 6 meses.^(6, 129) A terapêutica farmacológica tem-se focado na correção estrutural e funcional do CFTR,^(1, 130-132) conseguida através dos fármacos moduladores do CFTR.⁽¹⁾ O Ivacaftor é um potenciador do canal CFTR, aumentando o tempo que este permanece aberto.^(131, 133) Demonstra, assim, melhorias marcadas no FEV1 (volume expiratório máximo no 1º segundo), limpeza muco ciliar, número de exacerbações pulmonares, função pulmonar, controlo glicémico, Índice de Massa Corporal (IMC), estado nutricional e qualidade de vida.⁽¹³⁴⁻¹³⁹⁾ Contribui para a otimização do estado nutricional através da melhoria na função pulmonar, diminuição do trabalho respiratório e do gasto energético. Melhora também a sensação do olfato e o apetite.⁽¹⁴⁰⁾ No trato GI aumenta o fluxo de enzimas pancreáticas, bicarbonato e bÍlis, melhorando a absorção dos nutrientes. Otimiza, também, a secreção de insulina.^(128, 136, 137) Foi aprovado para o tratamento de 10 mutações podendo assim ser utilizado no tratamento de 7% da população com FQ.^(1, 130, 133, 137, 141) Está aprovado com uma dose de 150 mg a cada 12 horas, com refeições ricas em gordura (20g de gordura)⁽¹¹²⁾, uma vez que a sua biodisponibilidade aumenta 2 a 4 vezes.⁽¹¹²⁾ O elevado custo pode ser um obstáculo.^(112, 130) O Ivacaftor não é eficaz no tratamento da mutação F508del.^(1, 12) O Lumacaftor é outro modulador do CFTR. Tendo em conta os mecanismos do Ivacaftor (corrige e melhora a atividade do CFTR) e do Lumacaftor (atua na mobilização da proteína para a sua correta localização), tem sido proposta a combinação dos dois fármacos para o tratamento da F508del^(1, 133), demonstrando melhorias no FEV1, na redução das exacerbações, aumento do IMC e qualidade de vida.⁽¹⁴²⁾ Assim, a combinação do Lumacaftor com o Ivacaftor foi aprovada para o tratamento de indivíduos com idade superior ou igual a 12 anos e homocigóticos

para a F508del, podendo esta combinação melhorar significativamente o tratamento de 60% da população com FQ.^(1, 17, 130, 133, 143) Estudos recentes demonstram também benefícios em crianças com idade superior ou igual a 6 anos.⁽¹⁴³⁾ Apesar destes fármacos não conseguirem reverter a doença, têm o potencial para melhorar o estado de saúde, sobrevivência e a qualidade de vida das pessoas com FQ.⁽¹⁷⁾ O transplante pulmonar (TP) é indicado quando a função pulmonar está severamente comprometida e quando a sobrevivência é considerada ser inferior à sobrevivência pós TP. A FQ constitui a 3ª indicação para o TP.^(8, 23, 144, 145) Em comparação com outras doenças pulmonares, os indivíduos com FQ têm uma sobrevivência superior no pós-transplante.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ Apesar das comorbidades, como as infeções, diabetes, insuficiência renal e complicações GI, os doentes beneficiam do TP em termos de quantidade e qualidade de vida.^(144, 148, 149)

Intervenção Nutricional

A abordagem nutricional *standard* na FQ consiste numa dieta hiperenergética e hiperlipídica, com a suplementação de vitaminas lipossolúveis (A,D,E e K) e minerais e TSEP.^(1, 127, 150, 151) As recomendações para a abordagem nutricional usam os valores de IMC como pontos de decisão (Quadro 1).⁽¹⁵¹⁾

Quadro 1 – Abordagem nutricional recomendada segundo os intervalos de IMC^(23, 77, 151, 152)

Índice de Massa Corporal (IMC)	Abordagem nutricional
18,5 a 22 kg/m ² nas mulheres e 18,5 a 23 kg/m ² nos homens ou não ocorrer perda de peso	Aconselhamento alimentar preventivo
<18,5 kg/m ² ou ocorrer perda de peso de 5% nos últimos 2 meses	Modificar a dieta, utilizando estratégias para aumentar o valor energético e ponderar o uso de suplementos nutricionais orais (SNO)
Persistência do IMC <18,5 kg/m ² ou perda de peso contínua (> 5%)	Discutir os benefícios e uso do suporte nutricional entérico (NE)
IMC > 25 kg/m ²	Considerar estratégias para reduzir o ganho de peso, ou em alguns casos reduzir o peso

As recomendações Europeias e dos Estados Unidos da América apontam para uma ingestão energética entre as 120-150% e 110-200%, respetivamente, das necessidades energéticas para a população saudável com a mesma idade, sexo e altura.^(77, 151) De facto, as necessidades energéticas variam significativamente, dependendo do grau de mal absorção, função pulmonar, nível de inflamação crónica e presença de exacerbações respiratórias agudas.⁽⁷⁷⁾ A IP, as persistentes infeções e inflamações pulmonares contribuem para o aumento das necessidades energéticas.^(23, 87, 127, 153-157) Relativamente à distribuição de macronutrientes, recomenda-se que 35-40% do valor energético total (VET) seja fornecido pela gordura, 20% de proteína e 40-45% de hidratos de carbono.^(22, 127) Recentemente, a elevada percentagem de gordura saturada e *trans* na dieta tem preocupado os profissionais de saúde, uma vez que pode aumentar o risco de dislipidemia e doença cardiovascular, bem como pode exacerbar a inflamação.^(22, 158-160) Com a melhoria da sobrevivência sugere-se uma dieta mais protetora a nível cardiovascular, encorajando-se o consumo de gordura mono e polinsaturada.^(6, 23, 158) Têm sido descritas diminuições dos níveis de ácido linoleico e do ácido docosahexaenóico.⁽¹⁶¹⁻¹⁶⁴⁾ Sugere-se que a ingestão de ácidos gordos essenciais, bem como a suplementação com ácidos gordos polinsaturados n-3 podem fornecer benefícios anti inflamatórios e melhorar a função pulmonar.^(104, 165-170) Contudo, como a evidência ainda não é suficiente⁽¹⁶⁹⁾, não existem recomendações específicas para a suplementação de ácidos gordos.⁽⁶⁾ Apesar das recomendações apontarem que 20% do VET provenha de proteínas^(127, 151), tem sido reportada a perda de massa magra corporal (MMC), pelo que as necessidades proteicas parecem ser maiores devido ao aumento do trabalho respiratório, ao estado inflamatório crónico e à presença de exacerbações.⁽²²⁾ A digestão proteica também

está severamente reduzida, sendo de 47% em comparação com indivíduos saudáveis.⁽¹⁷¹⁾ Sugere-se assim que a ingestão seja superior a 20% do VET, como indicado noutras doenças crónicas inflamatórias, com o objetivo de manter a MMC e melhorar a função pulmonar.⁽²²⁾ Quando os adultos apresentam desnutrição ou dificuldade no ganho de peso, para se aumentar a ingestão energética deve-se encorajar a ingestão de alimentos densamente-energéticos e ricos em gordura, e a fortificação das refeições com a adição de azeite ou óleos vegetais, manteiga, queijo gordo e natas.⁽⁶⁾ Estes podem ajudar a assegurar as necessidades energéticas, sem aumentar muito o volume necessário.⁽²⁾ Devem ser encorajadas também a realização de refeições pequenas e frequentes.⁽⁶⁾ Os SNO podem ser benéficos no aumento da ingestão energética e na melhoria do ganho de peso.^(6, 129, 151, 172) Contudo, estes são caros e podem não atingir o objetivo pretendido se, em vez de serem utilizados como um componente adicional, forem usados como substitutos de refeições, diminuindo assim o aporte energético proveniente da comida.⁽¹⁷³⁻¹⁷⁷⁾ Para assegurar que os SNO fornecem benefício nutricional extra, e não são substitutos das refeições, é importante reavaliar regularmente o seu uso. A variedade de formas e sabores disponíveis minimiza a fadiga do sabor.⁽⁶⁾ A NE permite melhorar ou manter o peso nos adultos que são incapazes de ter a ingestão energética-proteica adequada para cumprir os objetivos nutricionais, apesar da avaliação e intervenção apropriada da equipa multidisciplinar.^(151, 178) A NE melhora o ganho de peso, IMC, estado nutricional e otimiza a função pulmonar.^(172, 179-184) O risco de síndrome de realimentação deve ser avaliado antes de se iniciar a NE.⁽¹⁸⁵⁾ Para indivíduos que necessitam de suporte nutricional por um curto período de tempo (<3 meses) recomenda-se a sonda naso gástrica.⁽¹⁷⁸⁾ No suporte nutricional a longo prazo, a gastrostomia endoscópica percutânea é preferida.⁽⁶⁾ A NE pode

contribuir para a hiperglicemia, pelo que quando é iniciada deve-se monitorizar mensalmente os níveis glicémicos.⁽¹⁷⁸⁾ A NE é introduzida gradualmente, de acordo com a tolerância, e pode ser administrada como débito contínuo noturno, por bólus durante o dia, ou a combinação dos dois. Apesar da alimentação intermitente ser mais fisiológica, recomenda-se o débito contínuo noturno pois permite encorajar a ingestão de uma dieta hiperenergética durante o dia com benefício psicológico para o doente.^(6, 127, 178) As enzimas pancreáticas devem ser tomadas no início e fim da NE.^(6, 178, 186, 187) Também se deve monitorizar o IMC, a tolerância, a ingestão energética por via oral e as complicações GI, realizando alterações caso o indivíduo não cumpra os objetivos nutricionais ou não estiver a tolerar.⁽¹⁷⁸⁾ A Nutrição parentérica não é recomendada por rotina devido ao risco das suas complicações, dificuldade de administração e alto custo. Pode ser importante a curto prazo enquanto a NE não é possível.^(6, 77) Os indivíduos com IP têm um maior risco de défice de vitaminas lipossolúveis.^(6, 188) Mesmo os que não apresentam IP têm risco de défice. Na FQ as necessidades de sódio, cálcio, ferro e zinco podem ser maiores devido ao aumento das perdas pelo suor, mal absorção intestinal e inflamação crónica.^(6, 7) Desta forma, o objetivo da intervenção nutricional é garantir valores ótimos destas vitaminas e minerais.⁽¹⁸⁹⁾ Os níveis plasmáticos de vitaminas lipossolúveis devem ser avaliados, pelo menos, anualmente.^(6, 77) Na IP recomenda-se a avaliação 3-6 meses após iniciação ou alteração de suplementação com enzimas e vitaminas, e a partir daí anualmente.^(77, 190) Os suplementos vitamínicos devem ser tomados juntamente com alimentos ricos em gordura e com enzimas pancreáticas, de forma a melhorar a absorção.⁽⁶⁾ As recomendações de micronutrientes têm variado ao longo dos anos e conforme as organizações, por

isso é necessária maior investigação para determinar as doses seguras e eficazes na função pulmonar e complicações relacionadas com a FQ (Quadro 2).⁽¹⁹¹⁾

Quadro 2 - Recomendações de micronutrientes (77, 191, 192)

	Sociedade Europeia de FQ (2002)	Fundação de FQ (2004)	Sociedade Europeia de FQ (2011)	Fundação de FQ (2012)
Vitamina A (IU) (1 IU = 0,33 µg)	4000 - 10 000 IU/dia para IP Ou 0,5 - 1 mg/kg de β-caroteno para IP e baixos níveis plasmáticos	10 000 IU/dia	Não disponível	Não disponível
Vitamina D (IU) (1 IU = 0,025 µg)	400 – 2000 IU/dia para IP e para menor exposição solar Preferência para a 25(OH)D	400 - 800 IU/dia	1000 - 5000 IU/dia Ajuste para níveis de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL Preferência para a vitamina D3	≥ 800 - 2000 IU D3/dia
Vitamina E (IU) (1 IU = 0,67 mg)	≤ 400 IU/dia	200 - 400 IU/dia	Não disponível	Não disponível
Vitamina K (µg)	1000µg/dia ou 10000 µg/semana para IP ou colestase 10 000 µg/dia Se deficiência confirmada ou suspeita	2500 – 5 000 µg/semana Adição de 2500 - 5000 µg/semana se com antibióticos frequentes	1000 – 10 000 µg/dia	Não disponível
Vitaminas Hidrossolúveis	100 mg de vitamina B12/mês administradas parentericamente se ressecção extensa do íleo terminal ≥ 100mg de vitamina C/dia se deficiência	Não disponível	Não disponível	Não disponível
Cálcio (mg)	Suplementar se deficiência	Não disponível	≥ 1000 a 1200 mg/dia específico para a idade	Não disponível
Sódio (mg)	Não disponível	Não disponível	Adição de sal no exercício e climas quentes	Não disponível

As perdas elevadas de sódio pelo suor ou através de diarreias e vômitos, febre, atividade física e clima quente podem resultar em níveis inadequados.⁽⁶⁾ Se a suplementação de sódio for necessária, esta deve ser feita através de alimentos salgados ou de cápsulas de cloreto de sódio.⁽⁶⁾ O cálcio pode estar em déficit devido ao déficit de vitamina D, à baixa ingestão de cálcio, mal absorção intestinal e ao aumento de perdas fecais.^(6, 110) É sugerida que a ingestão diária deve ser, no mínimo, igual à DRI.⁽⁶⁾ Se a ingestão permanecer baixa, pode-se suplementar.⁽⁶⁾ É importante que a PERT seja adequada, de forma a manter a lipólise e assim impedir que o cálcio seja excretado nas emulsões de gordura.⁽⁶⁾ Metade dos adultos apresentam déficit de ferro⁽¹⁹³⁾, sendo que este está associado a uma pior função pulmonar.⁽¹⁹³⁾ A mal absorção, infecção e inflamação crônica, perdas sanguíneas crônicas e ingestão inadequada contribuem para o seu déficit.^(6, 88, 194-197) O estado de ferro deve ser monitorizado e a suplementação baseada na hemoglobina e hematócrito.⁽⁷⁾ Mais de 20% dos adultos apresentam deficiência de zinco, e estes têm uma maior prevalência de CFRD, estão mais suscetíveis a infecções e exibem pior função pulmonar.⁽¹⁹⁸⁻²⁰²⁾ O déficit de vitamina A tem sido descrito em 10-40% dos doentes. O déficit desta pode levar à xeroftalmia e aumento da suscetibilidade a infecções. Também está associado a um pior estado clínico, pior função pulmonar e aumento das exacerbações pulmonares.^(6, 203-205) Por outro lado, o seu excesso está associado com hepatotoxicidade e menor DMO.⁽²⁰⁴⁾ Apesar da suplementação com vitamina D, estima-se que até 90% dos adultos com FQ apresentam déficit.⁽²⁰⁶⁻²¹⁰⁾ A vitamina D tem um papel essencial na absorção intestinal de cálcio.⁽²¹¹⁾ Também tem influência na força dos músculos respiratórios, função pulmonar, capacidade de resolver as infecções e na secreção de insulina.⁽²¹²⁾ A vitamina D pode ajudar a regular a inflamação, devido às suas propriedades imuno

regulatórias, anti microbianas e anti inflamatórias. A vitamina D diminui as citocinas pró inflamatórias que promovem a destruição tecidual, e que são abundantes nos pulmões de doentes com FQ.^(207, 213-215) Doses maiores que as recomendadas para a saúde óssea podem ser necessárias.⁽²¹⁴⁾ Contudo, impõem-se mais estudos para comprovar esta ação benéfica.^(209, 216) A vitamina E é um antioxidante essencial que ajuda a diminuir os radicais livres de oxigénio, protege os ácidos gordos do dano oxidativo e ajuda a preservar as membranas celulares.^(6, 77, 188, 217) As suas necessidades aumentam com o stresse oxidativo durante a infeção respiratória crónica e a inflamação.^(6, 218, 219) A vitamina K tem um papel importante na coagulação do sangue e na BMD.⁽²²⁰⁾ O défice de vitamina K deve-se à IP e também ao uso prolongado de antibióticos. Este fator pode colocar alguns indivíduos em risco adicional de défice por alterar a flora intestinal que produz vitamina K. Parece também que todos os indivíduos com CFLD apresentam défice.⁽²²⁰⁻²²³⁾ O défice de vitaminas hidrossolúveis, como o ácido fólico, vitamina B12 e vitamina C é raro.⁽⁶⁾

Estado Nutricional

A malnutrição deve-se ao aumento das necessidades energéticas, aumento das perdas energéticas, diminuição da ingestão alimentar, diminuição da absorção e défice de nutrientes.^(7, 22, 127, 163, 224-226) A principal causa das perdas energéticas é a mal absorção, que resulta da IP.⁽⁶⁾ As perdas energéticas pioram quando a mal absorção está associada com a DRFQ⁽⁹⁸⁾ e DHFQ.^(87, 103) Os doentes com FQ têm dificuldade em ter uma ingestão energética, proteica e lipídica adequada⁽²²⁷⁻²²⁹⁾, devido à presença de fatores psicológicos como o stresse⁽⁷⁾; das medicações que alteram o paladar e causam dor abdominal; os pólipos nasais ou sinusite que diminuem o paladar e olfato, causam dor na deglutição, e dificultam a respiração

no momento de ingestão e o desconforto relacionado com problemas GI, como o refluxo gastro esofágico, náuseas, obstipação, SOID e CEBID.^(7, 22, 230) Desta forma, é essencial avaliar individualmente a ingestão nutricional, de forma a promover que as recomendações nutricionais são cumpridas.⁽²²⁸⁾ Em adultos com FQ, há uma ligação clara entre um bom estado nutricional e melhor função pulmonar, o que melhora os resultados clínicos e sobrevivência.^(7, 22, 151, 231) Doentes com um baixo IMC têm um risco 6 vezes maior de ter doença pulmonar severa do que indivíduos com IMC normal.⁽²³²⁾ De facto, os doentes com um IMC inferior a 19 kg/m² têm menor função pulmonar (FEV1 25-60%) comparando com aqueles que têm um IMC superior a 19 kg/m² (FEV1 60–90%).⁽¹⁸⁴⁾ A malnutrição afeta a função dos músculos respiratórios, diminui o estado imunológico, diminui a função pulmonar e está associada com maior frequência de exacerbações e hospitalizações.⁽²³³⁻²³⁶⁾ Apesar do estado nutricional na FQ ter melhorado marcadamente, este ainda permanece um desafio major para alguns indivíduos.⁽²³⁷⁾ Nos Estados Unidos da América a média de IMC em adultos com FQ é de 22,1 kg/m², sendo que 22% dos adultos têm um IMC inferior a 18,5 kg/m².⁽⁶⁾ De acordo com a Sociedade Europeia de FQ, aproximadamente 50% dos adultos não apresenta um adequado estado nutricional.⁽⁶⁾ Assim, o objetivo é atingir o IMC de 23kg/m² nos homens e 22kg/m² nas mulheres.⁽¹⁵¹⁾ Recomenda-se a monitorização do IMC pelo menos a cada 3 meses. Indivíduos desnutridos devem ser monitorizados mais frequentemente. Em caso de admissão hospitalar, o peso deve ser monitorizado 2x/semana.⁽⁶⁾ Contudo, o IMC também apresenta limitações, uma vez que não difere a massa gorda da MMC, pelo que não pode ser utilizado para avaliar as alterações na composição corporal.^(6, 238) A baixa MMC não foi detetada pelo IMC em 58% dos adultos com FQ.⁽²³⁹⁾ A baixa ou depleção da MMC está associada com função pulmonar

diminuída e um aumento da mortalidade na FQ⁽²⁴⁰⁻²⁴²⁾, pelo que a intervenção nutricional deve melhorar a massa muscular, e não focar apenas no aumento do peso corporal ou IMC.^(22, 239) Surpreendentemente, o excesso de peso e obesidade são um problema cada vez mais frequente⁽²⁴³⁾ (7,0% em 1990 para 18,4% na última década⁽²⁴⁴⁾). A função pulmonar nos doentes com excesso de peso/obesidade é melhor que nos doentes com desnutrição. Contudo, o excesso de peso não confere nenhum benefício na função pulmonar em comparação com indivíduos com um IMC normal.⁽²⁴⁵⁾ De facto, a elevada percentagem de gordura corporal, IMC normal e baixa MMC tem sido inversamente associada com a função pulmonar.^(6, 22, 244, 246) Assim, não existem vantagens em promover um IMC superior ou igual a 25 kg/m².⁽²⁴⁵⁾ A MMC é um indicador mais sensível de um pior estado nutricional que o IMC.⁽⁶⁾

Análise Crítica e Conclusão

A abordagem nutricional através de uma dieta hiperenergética, hiperlipídica, com a suplementação de vitaminas lipossolúveis e minerais tem contribuído para a melhoria do estado nutricional dos indivíduos com FQ. Um ótimo estado nutricional está associado com melhor função pulmonar otimizando o estado clínico, sobrevivência e qualidade de vida do doente.

Assim, a realização de uma avaliação individualizada da ingestão nutricional e da composição corporal é muito importante para assegurar o cumprimento das recomendações nutricionais e otimizar o estado nutricional.

Desta forma, o nutricionista tem um papel essencial no tratamento multidisciplinar da FQ.

Referências Bibliográficas

1. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine*. 2017; 15:84.
2. Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015; 30(4):488-500.
3. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017; 15(1):84.
4. Mahan LK, Raymond JL. Krause's food & the nutrition care process. Fourteenth edition ed. United States: St. Louis, Missouri : Elsevier.; 2017.
5. Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; 183(11):1463-71.
6. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016; 35(3):557-77.
7. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 28(6):676-83.
8. Silva A, Amorim A, Azevedo P, Lopes C, Gamboa F. Cystic fibrosis - characterization of the adult population in Portugal. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2016; 22(3):141-5.
9. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007; 335(7632):1255-9.
10. 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; 181s:S4-S15.e1.
11. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Jr., Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998; 132(2):255-9.
12. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):CD009841.
13. Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2016; 18(1):3-14.
14. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015; 46(1):133-41.
15. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153(2):S4-s14.
16. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008; 7(5):450-3.
17. Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev*. 2017

18. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. Update of literature from cystic fibrosis registries 2012-2015. Part 6: Epidemiology, nutrition and complications. *Pediatric pulmonology*. 2017; 52(3):390-98.
19. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J*. 2015; 45(3):670-9.
20. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009; 8(4):229-37.
21. Hurley MN, McKeever TM, Prayle AP, Fogarty AW, Smyth AR. Rate of improvement of CF life expectancy exceeds that of general population—Observational death registration study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13(4):410-15.
22. Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2014; 17(6):515-20.
23. Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis - an update for the 21st century. *Paediatr Respir Rev*. 2017
24. Haack A, Carvalho Garbi Novaes MR. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical-nutrition review. *Nutr Hosp*. 2012; 27(2):362-71.
25. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014; 161(4):233-41.
26. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2016; 47(2):420-8.
27. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev*. 2013; 14 Suppl 1:6-9.
28. Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. *Paediatr Respir Rev*. 2012; 13(4):206-14.
29. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med*. 1995; 333(2):95-9.
30. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004; 126(4):1215-24.
31. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax*. 1995; 50(12):1301-4.
32. Santos V, Cardoso AV, Lopes C, Azevedo P, Gamboa F, Amorim A. Cystic fibrosis - Comparison between patients in paediatric and adult age. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2017; 23(1):17-21.
33. McWilliams TJ, Wilsher ML, Kolbe J. Cystic fibrosis diagnosed in adult patients. *N Z Med J*. 2000; 113(1102):6-8.
34. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Furnari ML, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: update 2011. *J Cyst Fibros*. 2012; 11(6):480-93.

35. Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(2):267-74.
36. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J*. 2007; 29(3):522-6.
37. Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, Cosgrove S, Dimitrov BD, O'Neill SJ, et al. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(21):1978-86.
38. Levy H, Kalish LA, Cannon CL, Garcia KC, Gerard C, Goldmann D, et al. Predictors of mucoid Pseudomonas colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(5):463-71.
39. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, MacKenzie T, Wagener JS, Accurso FJ. Risk factors for initial acquisition of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35(4):257-62.
40. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 181, Supplement:S52-S57.e2.
41. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am*. 2016; 63(4):599-615.
42. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. 2013; 45(10):1160-7.
43. Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, et al. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. *J Pediatr*. 2017; 181S:S27-S32 e1.
44. Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9(5):619-31.
45. Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, et al. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 181, Supplement:S27-S32.e1.
46. Parad RB, Comeau AM. Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl):S78-82.
47. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB, Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995; 151(3 Pt 1):899-903.
48. Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, et al. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat*. 2003; 22(4):340.
49. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest*. 2010; 137(5):1157-63.
50. Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax*. 2009; 64(8):683-91.
51. Naehrlich L, Ballmann M, Davies J, Derichs N, Gonska T, Hjelte L, et al. Nasal potential difference measurements in diagnosis of cystic fibrosis: An international survey. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13(1):24-28.

52. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, et al. CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004; 127(4):1085-95.
53. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A, Tummler B, et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65(7):594-9.
54. Ooi CY, Dupuis A, Gonska T, Ellis L, Ni A, Jarvi K, et al. Does integration of various ion channel measurements improve diagnostic performance in cystic fibrosis? *Annals of the American Thoracic Society*. 2014; 11(4):562-70.
55. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. *Methods Mol Biol*. 2011; 741:69-86.
56. Tridello G, Menin L, Pintani E, Bergamini G, Assael BM, Melotti P. Nasal potential difference outcomes support diagnostic decisions in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016; 15(5):579-82.
57. Ng RT, Marson FA, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS, Ribeiro MA, et al. Nasal potential difference in cystic fibrosis considering severe CFTR mutations. *Dis Markers*. 2015; 2015:306825.
58. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Roussel D, Deneuille E, Bui S, Huet F, et al. Measurement of nasal potential difference in young children with an equivocal sweat test following newborn screening for cystic fibrosis. *Thorax*. 2010; 65(6):539-44.
59. De Boeck K, Kent L, Davies J, Derichs N, Amaral M, Rowe SM, et al. CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point. *Eur Respir J*. 2013; 41(1):203-16.
60. Wilschanski M, Yaakov Y, Omari I, Zaman M, Martin CR, Cohen-Cymbberknoh M, et al. Comparison of Nasal Potential Difference and Intestinal Current Measurements as Surrogate Markers for CFTR Function. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016; 63(5):e92-e97.
61. Sousa M, Servidoni MF, Vinagre AM, Ramalho AS, Bonadia LC, Felício V, et al. Measurements of CFTR-Mediated Cl⁽⁻⁾ Secretion in Human Rectal Biopsies Constitute a Robust Biomarker for Cystic Fibrosis Diagnosis and Prognosis. *PLoS ONE*. 2012; 7(10):e47708.
62. De Jonge HR, Ballmann M, Veeze H, Bronsveld I, Stanke F, Tummler B, et al. Ex vivo CF diagnosis by intestinal current measurements (ICM) in small aperture, circulating Ussing chambers. *J Cyst Fibros*. 2004; 3 Suppl 2:159-63.
63. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 Suppl 2:S53-66.
64. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 181, Supplement:S33-S44.e2.
65. Rock MJ, Levy H, Zaleski C, Farrell PM. Factors accounting for a missed diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(12):1166-74.
66. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr*. 2017; 181S:S52-S57 e2.
67. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma nº 031/2012 de 28/12/2012 atualizada a 30/07/2015.

68. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(19):1992-2001.
69. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. *Chest.* 2012; 142(3):718-24.
70. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2008; 32(3):783-95.
71. Twigg MS, Brockbank S, Lowry P, FitzGerald SP, Taggart C, Weldon S. The Role of Serine Proteases and Antiproteases in the Cystic Fibrosis Lung. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:293053.
72. Hentschel J, Fischer N, Janhsen WK, Markert UR, Lehmann T, Sonnemann J, et al. Protease-antiprotease imbalances differ between Cystic Fibrosis patients' upper and lower airway secretions. *J Cyst Fibros.* 2015; 14(3):324-33.
73. Gaggar A, Hector A, Bratcher PE, Mall MA, Griese M, Hartl D. The role of matrix metalloproteinases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2011; 38(3):721-7.
74. Voynow JA, Fischer BM, Zheng S. Proteases and cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40(6-7):1238-45.
75. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2013; 11(4):333-42; quiz e30-1.
76. Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2007; 44(2):212-8.
77. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002; 1(2):51-75.
78. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2010; 50(1):38-42.
79. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011; 10 Suppl 2:S24-8.
80. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2014; 29(6):1015-23.
81. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis.* 2014; 46(10):865-74.
82. Gelfond D, Ma C, Semler J, Borowitz D. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule. *Digestive diseases and sciences.* 2013; 58(8):2275-81.
83. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2005; 41(3):273-85.
84. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011; 4:55-73.
85. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11:Cd008227.

86. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):Cd008227.
87. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best practice & research Clinical gastroenterology.* 2006; 20(3):531-46.
88. Berry AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2014; 29(3):312-21.
89. Dominguez-Munoz JE, P DH, Lerch MM, Lohr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Digestive diseases and sciences.* 2017; 62(5):1119-30.
90. Waugh N, Royle P, Craigie I, Ho V, Pandit L, Ewings P, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2012; 16(24):iii-iv, 1-179.
91. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(4):318-31.
92. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes care.* 2009; 32(9):1626-31.
93. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A, Consensus ICP. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatric diabetes.* 2008; 9(4 Pt 1):338-44.
94. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ.* 1995; 311(7006):655-9.
95. Austin A, Kalhan SC, Orenstein D, Nixon P, Arslanian S. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the pathogenesis of glucose intolerance in cystic fibrosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1994; 79(1):80-5.
96. Alicandro G, Battezzati PM, Battezzati A, Speziali C, Claut L, Motta V, et al. Insulin secretion, nutritional status and respiratory function in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2012; 31(1):118-23.
97. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *European journal of pediatrics.* 1992; 151(9):684-7.
98. Perano S, Rayner CK, Couper J, Martin J, Horowitz M. Cystic fibrosis related diabetes--a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia. *Journal of diabetes and its complications.* 2014; 28(6):904-11.
99. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes.* 2014; 15 Suppl 20:65-76.
100. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2006; 43 Suppl 1:S49-55.
101. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 2007; 56(8):1153-63.

102. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002; 36(6):1374-82.
103. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 Suppl 2:S29-36.
104. Peretti N, Marcil V, Drouin E, Levy E. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2:11-11.
105. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999; 30(5):1151-8.
106. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. 2000; 55(9):798-804.
107. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012; 79(1):73-7.
108. Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2011; 78(5):445-50.
109. Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010; 16(6):616-22.
110. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005; 90(3):1888-96.
111. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr*. 2002; 140(2):156-64.
112. Kapoor H, Koolwal A, Singh A. Ivacaftor: a novel mutation modulating drug. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(11):SE01-5.
113. Salvatore D, D'Andria M. Effects of salmeterol on arterial oxyhemoglobin saturations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34(1):11-5.
114. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PT. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996; 153(5):1503-9.
115. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD001127.
116. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 176(10):957-69.
117. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD001505.
118. Somayaji R, Parkins MD. Tobramycin inhalation powder: an efficient and efficacious therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Ther Deliv*. 2015; 6(2):121-37.
119. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(1):54-61.

120. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2015; 34(6):1071-9.
121. Heirali AA, Workentine ML, Acosta N, Poonja A, Storey DG, Somayaji R, et al. The effects of inhaled aztreonam on the cystic fibrosis lung microbiome. *Microbiome*. 2017; 5(1):51.
122. Elborn JS, Flume PA, Cohen F, Loutit J, VanDevanter DR. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J Cyst Fibros*. 2016; 15(5):634-40.
123. Tureli NG, Torge A, Juntke J, Schwarz BC, Schneider-Daum N, Tureli AE, et al. Ciprofloxacin-loaded PLGA nanoparticles against Cystic Fibrosis *P. aeruginosa* Lung Infections. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017
124. Xu X, Abdalla T, Bratcher PE, Jackson PL, Sabbatini G, Wells JM, et al. Doxycycline improves clinical outcomes during cystic fibrosis exacerbations. *Eur Respir J*. 2017; 49(4)
125. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic Enzyme Therapy for Pancreatic Exocrine Insufficiency. *Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 7(6):401-03.
126. 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.
127. Matel JL. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012; 36(1_suppl):60S-67S.
128. Wouthuyzen-Bakker M, Bodewes FA, Verkade HJ. Persistent fat malabsorption in cystic fibrosis; lessons from patients and mice. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(3):150-8.
129. 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 Suppl 1:S23-42.
130. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014; 18(18):1-106.
131. Kotha K, Clancy JP. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2013; 7(5):288-96.
132. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *Bmj*. 2016; 352:i859.
133. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2015; 9(6):313-26.
134. Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelman W, Dunitz J, Billings J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatric diabetes*. 2013; 14(6):417-21.
135. Hayes D, Jr., McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of cystic fibrosis-related diabetes with ivacaftor therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014; 190(5):590-1.

136. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014; 190(2):175-84.
137. 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. *Digestive diseases and sciences*. 2016; 61(1):198-207.
138. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
139. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187(11):1219-25.
140. Hayes D, Jr., McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014; 190(4):468.
141. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(2):107-15.
142. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(18):1783-4.
143. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR*: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017
144. Morrell MR, Pilewski JM. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Clinics in chest medicine*. 2016; 37(1):127-38.
145. Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respiratory care*. 2009; 54(6):777-86; discussion 86-7.
146. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Sole A, Elborn JS, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med*. 2014; 2014:621342.
147. Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2014; 33(10):1009-24.
148. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol*. 2007; 27(4):498-507.
149. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of post-lung transplant renal dysfunction in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2012; 142(1):185-91.
150. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *European journal of clinical nutrition*. 2013; 67(5):558-64.

151. 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. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008; 108(5):832-39.
152. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *The American journal of clinical nutrition*. 2008; 88(1):161-6.
153. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clinics in chest medicine*. 2007; 28(2):319-30.
154. Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1987; 111(4):496-500.
155. Castro M, Diamanti A, Gambarara M, Bella S, Lucidi V, Papadatou B, et al. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2002; 21(2):141-4.
156. Mc Closkey M, Redmond AOB, Mc Cabe C, Pyper S, Westerterp KR, Elborn SJ. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation. *Clinical Nutrition*. 2004; 23(6):1405-12.
157. Magoffin A, Allen JR, McCauley J, Gruca MA, Peat J, Van Asperen P, et al. Longitudinal analysis of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008; 152(5):703-8.
158. Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherwood M, Dupuis A, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010; 9(1):24-8.
159. 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; 11(2):154-7.
160. Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der Ent CK, Houwen RH. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2014; 33(3):528-32.
161. Maqbool A, Schall JI, Gallagher PR, Zemel BS, Strandvik B, Stallings VA. Relation Between Dietary Fat Intake Type and Serum Fatty Acid Status in Children With Cystic Fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012; 55(5):605-11.
162. Al-Turkmani MR, Freedman SD, Laposata M. Fatty acid alterations and n-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2007; 77(5-6):309-18.
163. Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2010; 83(3):121-9.
164. Worgall TS. Lipid metabolism in cystic fibrosis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2009; 12(2):105-9.
165. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, Espildora F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Escobar E, et al. Fatty acid supplements improve respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Archivos de bronconeumologia*. 2010; 46(2):70-7.
166. Panchaud A, Sauty A, Kernen Y, Decosterd LA, Buclin T, Boulat O, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2006; 25(3):418-27.

167. De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2003; 27(1):52-7.
168. Keen C, Olin AC, Eriksson S, Ekman A, Lindblad A, Basu S, et al. Supplementation with fatty acids influences the airway nitric oxide and inflammatory markers in patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 50(5):537-44.
169. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):Cd002201.
170. Lloyd-Still JD, Bibus DM, Powers CA, Johnson SB, Holman RT. Essential fatty acid deficiency and predisposition to lung disease in cystic fibrosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1996; 85(12):1426-32.
171. Engelen MP, Com G, Anderson PJ, Deutz NE. New stable isotope method to measure protein digestibility and response to pancreatic enzyme intake in cystic fibrosis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2014; 33(6):1024-32.
172. Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der Ent CK, Houwen RH. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(2):102-15.
173. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5:CD000406.
174. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD000406.
175. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000406.
176. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD000406.
177. Smyth RL, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10:CD000406.
178. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *J Cyst Fibros*. 2016; 15(6):724-35.
179. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):Cd001198.
180. Best C, Brearley A, Gaillard P, Regelman W, Billings J, Dunitz J, et al. A pre-post retrospective study of patients with cystic fibrosis and gastrostomy tubes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011; 53(4):453-8.
181. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006; 42(2):222-8.
182. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994; 124(2):244-9.
183. Van Biervliet S, De Waele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2004; 67(3):241-4.

184. White H, Morton AM, Conway SP, Peckham DG. Enteral tube feeding in adults with cystic fibrosis; patient choice and impact on long term outcomes. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(6):616-22.
185. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2009; 33(2):122-67.
186. Nicolo M, Stratton KW, Rooney W, Boullata J. Pancreatic enzyme replacement therapy for enterally fed patients with cystic fibrosis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 28(4):485-9.
187. Ferrie S, Graham C, Hoyle M. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2011; 26(3):349-51.
188. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3:CD009422.
189. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008; 14(6):574-81.
190. Carr SB, Dinwiddie R. Annual review or continuous assessment? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1996; 89(Suppl 27):3-7.
191. Li L, Somerset S. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016; 35(4):775-82.
192. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004; 125(1 Suppl):1s-39s.
193. Gifford AH, Miller SD, Jackson BP, Hampton TH, O'Toole GA, Stanton BA, et al. Iron and CF-related anemia: expanding clinical and biochemical relationships. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(2):160-5.
194. Fischer R, Simmerlein R, Huber RM, Schiffli H, Lang SM. Lung disease severity, chronic inflammation, iron deficiency, and erythropoietin response in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(12):1193-7.
195. Uijterschout L, Swinkels DW, Akkermans MD, Zandstra T, Nuijsink M, Hendriks D, et al. The value of soluble transferrin receptor and hepcidin in the assessment of iron status in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(6):639-44.
196. von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2008; 23(5):557-63.
197. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):1011-23.
198. Van Biervliet S, Van Biervliet J-P, Robberecht E, Taylor C. Importance of Zinc in Cystic Fibrosis Patients. *Current Pediatric Reviews*. 2009; 5(3):184-88.
199. Maqbool A, Schall JI, Zemel BS, Garcia-Espana JF, Stallings VA. Plasma zinc and growth status in preadolescent children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006; 43(1):95-101.
200. Akanli L, Lowenthal DB, Gjonaj S, Dozor AJ. Plasma and red blood cell zinc in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35(1):2-7.

201. Neve J, Van Geffel R, Hanocq M, Molle L. Plasma and erythrocyte zinc, copper and selenium in cystic fibrosis. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1983; 72(3):437-40.
202. Damphousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. *J Trace Elem Med Biol*. 2014; 28(1):60-4.
203. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007; 45(3):347-53.
204. Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013; 32(5):805-10.
205. Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD006751.
206. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *International Journal of Endocrinology*. 2010; 2010:9.
207. Grossmann RE, Zughaier SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. *European journal of clinical nutrition*. 2012; 66(9):1072-4.
208. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 86(6):1694-9.
209. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):Cd007298.
210. Lee MJ, Kearns MD, Smith EM, Hao L, Ziegler TR, Alvarez JA, et al. Free 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Cystic Fibrosis. *The American journal of the medical sciences*. 2015; 350(5):374-9.
211. 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):554-9.
212. Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutrition reviews*. 2012; 70(5):280-93.
213. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodstrom-Tullberg M, Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clinical and experimental immunology*. 2017
214. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15(2):154-62.
215. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodstrom-Tullberg M, Hjelte L. Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2017; 71(2):203-05.
216. Loukou I, Boutopoulou B, Fouzas S, Douros K. Vitamin D and Cystic Fibrosis Lung Disease. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2015; 15(12):974-83.
217. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD009422.
218. Cantin AM, Bilodeau G, Ouellet C, Liao J, Hanrahan JW. Oxidant stress suppresses CFTR expression. *American journal of physiology Cell physiology*. 2006; 290(1):C262-70.

219. Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, Abbas-Chorfa F, Draï J, Steghens JP, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(1):43-9.
220. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 1:CD008482-CD82.
221. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of clinical pathology*. 2014; 67(7):605-8.
222. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 92(3):660-7.
223. Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *The American journal of clinical nutrition*. 1999; 70(3):378-82.
224. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Design, Development and Therapy*. 2012; 6:151-61.
225. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *European journal of clinical nutrition*. 2005; 59(1):152-4.
226. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2000; 19(6):387-94.
227. Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K, Hubbard JL, Pizzo A, Gelbard R, et al. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107(12):2114-9.
228. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis--do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros*. 2004; 3(1):1-7.
229. Hollander FM, van Pierre DD, de Roos NM, van de Graaf EA, Iestra JA. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in Cystic Fibrosis patients before and after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(2):212-8.
230. Elborn JS. How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007; 28(3):303-11.
231. 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. *Journal of clinical epidemiology*. 1988; 41(6):583-91.
232. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*. 2014; 43(1):125-33.
233. Wojewodka G, De Sanctis JB, Bernier J, Berube J, Ahlgren HG, Gruber J, et al. Candidate markers associated with the probability of future pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2014; 9(2):e88567.
234. van de Weert-van Leeuwen PB, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012; 39(4):893-8.
235. King SJ, Nyulasi IB, Bailey M, Kotsimbos T, Wilson JW. Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6

levels but not tumour necrosis factor-alpha. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2014; 33(1):150-5.

236. Morton AM. Symposium 6: Young people, artificial nutrition and transitional care. The nutritional challenges of the young adult with cystic fibrosis: transition. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2009; 68(4):430-40.

237. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek M, Jr., Mehta A. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet*. 2010; 375(9719):1007-13.

238. Wells JCK. A critique of the expression of paediatric body composition data. *Archives of Disease in Childhood*. 2001; 85(1):67-72.

239. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJ, 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* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2010; 26(7-8):753-9.

240. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr*. 2014; 2:33.

241. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest*. 2012; 142(3):712-17.

242. Alicandro G, Bisogno A, Battezzati A, Bianchi ML, Corti F, Colombo C. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(3):328-34.

243. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(1):35-41.

244. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 97(4):872-7.

245. Gonzalez Jimenez D, Munoz-Codoceo R, Garriga-Garcia M, Molina-Arias M, Alvarez-Beltran M, Garcia-Romero R, et al. [Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial?]. *Nutr Hosp*. 2017; 34(3):578-83.

246. Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition*. 2016; 32(4):447-52.