

U. PORTO



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Abordagem Nutricional na Fibrose Quística em Idade Pediátrica

Nutritional Approach in Pediatric Cystic Fibrosis

Maria Inês Nunes Cardoso

Orientado por: Prof.^a Doutora Diana Maria Veloso e Silva

Coorientado por: Prof. Doutor António José Mónica da Silva Guerra

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Resumo

A Fibrose Quística (FQ) é uma patologia genética de caráter autossômico recessivo, que afeta maioritariamente a população caucasiana. É causada por uma mutação de um gene responsável pela codificação da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta está implicada no transporte epitelial de iões como o cloreto, bicarbonato e sódio e, por isso, quando mutada, contribui para um aumento da viscosidade das secreções de vários órgãos, afetando particularmente os tratos respiratório e gastrointestinal, bem como as glândulas exócrinas.

A doença pulmonar constitui a principal causa de mortalidade e morbidade na FQ, contudo a desnutrição surge ainda como um problema maior nesta patologia. Como fator etiológico surge uma ingesta alimentar insuficiente face às necessidades e perdas aumentadas. Estas perdas excessivas advêm da malabsorção secundária à insuficiência pancreática exócrina, presente na grande maioria destes doentes, enquanto que o maior gasto energético de repouso é causado por um quadro de inflamação e infeção pulmonar persistente.

Dada a forte associação entre um adequado estado nutricional e um melhor prognóstico na FQ, a intervenção do nutricionista revela-se essencial, devendo ser iniciada assim que o diagnóstico seja estabelecido. É crucial uma avaliação regular do estado nutricional, sendo que o objetivo é o seguimento dos padrões de crescimento da população saudável da mesma idade. No que respeita à abordagem nutricional padrão, esta consiste numa dieta hiperenergética e hiperlídica, podendo ser necessário recorrer à suplementação oral e/ou nutrição artificial.

A continuação da investigação, quer em termos da abordagem nutricional quer da terapêutica farmacológica, revela-se fundamental na FQ.

Palavras-Chave: Fibrose Quística; Avaliação Nutricional; Abordagem Nutricional; Criança; Adolescente

Abstract

Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic pathology that mainly affects the Caucasian population. It is caused by a mutation of a gene responsible for the coding of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) protein. This is implicated in the epithelial transport of ions such as chloride, bicarbonate and sodium and therefore, when mutated, contributes to an increase in the viscosity of the secretions of various organs, affecting particularly the respiratory and gastrointestinal tracts, as well as the exocrine glands.

Pulmonary disease is the main cause of mortality and morbidity in CF, however malnutrition still appears as a major problem in this pathology. As an etiological factor, an insufficient dietary intake occurs in the face of increased needs and losses. These excessive losses result from malabsorption secondary to exocrine pancreatic insufficiency present in the vast majority of these patients, whereas the increased energy expenditure at rest is caused by persistent inflammation and pulmonary infection.

Given the strong association between an adequate nutritional status and a better prognosis in CF, the nutritionist's intervention proves to be essential and should be started as soon as the diagnosis is established. A regular assessment of nutritional status is crucial, and the goal is to follow the growth patterns of the healthy population of the same age. With regard to the standard nutritional approach, this consists of a hyperenergetic and hyperlipidic diet and oral supplementation and/or artificial nutrition may be necessary.

The continuation of research, both in terms of the nutritional approach and pharmacological therapy, is fundamental in CF.

Keywords: Cystic Fibrosis; Nutritional Assessment; Nutritional Approach; Child; Adolescent

Lista de Abreviaturas

AG - Ácidos Gordos

CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

DC - Doença Celíaca

DRFQ - Diabetes relacionada com a Fibrose Quística

DHFQ - Doença Hepática relacionada com a Fibrose Quística

FQ - Fibrose Quística

IMC - Índice de Massa Corporal

RN - Rastreio Neonatal

TSEP - Terapêutica de Substituição de Enzimas Pancreáticas

Índice

Resumo.....	i
Palavras-Chave.....	ii
Abstract.....	iii
Keywords.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	v
Índice.....	vi
1. Introdução.....	1
2. Diagnóstico.....	2
3. Fisiopatologia e Manifestações clínicas.....	3
3.1 Sistema Respiratório.....	3
3.2 Sistema Gastrointestinal.....	4
3.3 Estado Nutricional.....	8
4. Tratamento.....	9
4.1 Abordagem Nutricional.....	10
4.2 Terapêutica de Substituição de Enzimas Pancreáticas.....	13
4.3 Tratamento da Diabetes Relacionada com a Fibrose Quística.....	14
4.4 Abordagem Comportamental.....	14
5. Análise Crítica e Conclusões.....	15
Referências Bibliográficas.....	16

1. Introdução

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética de transmissão autossômica recessiva que afeta maioritariamente a população caucasiana^(1, 2). É causada por uma mutação de um gene presente no cromossoma 7, responsável pela codificação da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta atua essencialmente como um canal de cloreto e controla o movimento de iões e água através da membrana epitelial das células de diversos órgãos^(3, 4).

Estão identificadas mais de 2000 mutações deste gene⁽⁵⁾. A mais comum, inclusive em Portugal, é a F508del^(4, 6-8), presente, em pelo menos um alelo, em aproximadamente 85% do total de pacientes⁽⁷⁾. Esta mutação diminui a capacidade de transporte de cloreto, sódio e bicarbonato através do epitélio, provocando o aumento da viscosidade das secreções, com consequente comprometimento funcional de vários órgãos⁽⁹⁾. Neste sentido, a FQ afeta particularmente os tratos respiratório e gastrointestinal e as glândulas exócrinas⁽¹⁰⁾.

As mutações do CFTR podem ser divididas em seis classes, de acordo com as alterações estruturais e funcionais que induzem na proteína, nomeadamente ao nível da sua síntese (classes I e V), transporte para a membrana apical (classe II), abertura do canal iónico (classe III), condutância iónica (classe IV) e estabilidade do canal na membrana celular (classe VI), o que se reflete na existência de diferentes fenótipos e graus de severidade da doença^(2, 4, 7, 10). As mutações das classes I, II e III estão, tipicamente, associadas a um fenótipo severo, caracterizado por insuficiência pancreática exócrina, ao passo

que, no caso das classes IV, V e VI, é frequente existir uma função residual da CFTR, que permite que o pâncreas se encontre funcional^(2, 7).

A incidência da FQ na Europa é de 1 para 3550 nascimentos na raça caucasiana⁽¹¹⁾. Em Portugal, estima-se que seja de 1 para 8000 nados-vivos⁽¹²⁾.

Devido aos avanços alcançados ao nível do diagnóstico e tratamento, a idade média de sobrevivência dos indivíduos com FQ aumentou significativamente, aproximando-se dos 40 anos, atualmente, nos Estados Unidos da América e Europa⁽¹³⁻¹⁵⁾. Não existem dados nacionais a este nível, contudo, de acordo com o seguimento realizado na FQ, a média de idade dos pacientes situa-se nos 30,7 anos⁽¹²⁾. Para além disso, em oposição ao que se verificava há umas décadas⁽¹⁵⁾, atualmente a maioria dos pacientes atinge a idade adulta^(16, 17).

2. Diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico da FQ baseava-se no reconhecimento de sinais e sintomas clínicos típicos ou na presença de história familiar da doença^(14, 17, 18). Contudo, desde 2004, ano em que o rastreio neonatal (RN) passou a ser recomendado pela Center for Disease Control and Prevention, o número de indivíduos diagnosticados desta forma aumentou substancialmente^(13, 17).

O RN, por norma, realiza-se em dois níveis. Numa primeira fase, é feito pela determinação dos níveis séricos da tripsina imunorreativa (TIR), uma enzima pancreática que se encontra aumentada na FQ devido à obstrução dos ductos pancreáticos^(19, 20). Após a realização deste teste, existem diferentes opções que incluem uma segunda determinação da TIR, estudo genético do CFTR ou a determinação dos níveis séricos da proteína associada à pancreatite^(19, 21).

Todos os pacientes com um RN positivo devem ser referenciados para a realização do teste do suor, o teste *gold standard* no diagnóstico desta patologia.

A existência de sinais ou sintomas típicos ou de história familiar da doença justificam também a realização do teste de confirmação⁽¹⁸⁾. O mesmo consiste na determinação quantitativa dos iões cloreto no suor, após estimulação glandular, conseguida através da administração transdérmica de pilocarpina por iontoforese^(3, 22). O diagnóstico é estabelecido caso se verifique uma concentração de iões cloreto no suor superior a 60 mmol/L, devendo posteriormente ser feito o estudo genético do CFTR para a identificação de duas mutações causadoras de FQ. No caso de se obterem valores intermédios, ou seja, entre 30 e 59 mmol/L, é necessário também proceder à análise genética⁽¹⁸⁾.

O RN apresenta inquestionáveis benefícios ao permitir o diagnóstico de crianças assintomáticas e uma intervenção mais precoce, crucial a uma otimização da função pulmonar e estado nutricional na infância, diminuição das taxas de hospitalização e a um melhor desempenho cognitivo^(14, 19, 20, 23).

Desde 2013, está implementado, em Portugal, um projeto piloto que visa a inclusão do rastreio da FQ no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce⁽²⁴⁾, tendo já sido confirmados 26 novos casos da doença^(8, 25).

3. Fisiopatologia e Manifestações clínicas

O gene CFTR apresenta uma ampla distribuição a nível celular, o que justifica o carácter multissistémico desta patologia⁽¹⁴⁾. Estes doentes apresentam frequentemente bronquiectasias, infeção respiratória crónica, íleo meconial, insuficiência pancreática exócrina e má evolução ponderal/desnutrição^(3, 26).

3.1 Sistema Respiratório

A patologia pulmonar constitui a primeira causa de mortalidade e morbidade na FQ, manifestando-se desde os primeiros meses de vida^(2, 27).

O quadro clínico envolve, geralmente, a obstrução das vias aéreas pelo muco, presença de bronquiectasias, um elevado grau de inflamação e infecções pulmonares recorrentes. A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é a mais frequente nesta patologia embora estejam implicadas muitas outras bactérias com crescente capacidade de resistência à antibioterapia^(2, 28).

Como fatores etiológicos destaca-se uma deficiente secreção de bicarbonato, induzida pela mutação do CFTR, que contribui para uma acidificação do líquido da superfície das vias aéreas com conseqüente prejuízo da sua atividade antimicrobiana⁽²⁸⁾. Para além disso, um anormal transporte mucociliar parece estar também implicado na origem deste problema. Em condições normais, este processo exerce uma importante função protetora ao reter partículas e agentes patogénicos inalados no muco, com posterior transporte ciliar ao longo das vias aéreas. Um comprometimento da hidratação do muco, secundário a uma hiper-reabsorção de sódio, parecia estar na origem desta alteração, contudo esta hipótese tem sido posta em causa. A evidência recente sugere que, alterações na secreção de muco, nomeadamente uma dificuldade de desprendimento do mesmo dos ductos glandulares, bem como um aumento da inflamação celular intrínseca possam constituir o elo de ligação entre a disfunção da CFTR e o comprometimento da função pulmonar nestes doentes^(2, 28).

3.2 Sistema Gastrointestinal

O gene CFTR é expresso ao longo de todo o trato gastrointestinal. Como consequência, a função gastrointestinal dos doentes com FQ é amplamente afetada, particularmente no que respeita à função pancreática exócrina. O refluxo gastroesofágico e íleo meconial são frequentes e existe uma maior predisposição para o desenvolvimento de patologias como a diabetes relacionada com a FQ

(DRFQ), doença hepática relacionada com a FQ (DHFQ) e doença celíaca (DC)^(29, 30).

O íleo meconial é a condição gastrointestinal que surge mais precocemente, afetando 10 a 20% dos doentes no período neonatal^(29, 31). Esta resulta de uma produção, ainda *in útero*, de um mecónio hiperviscoso. A secreção anormal de bicarbonato é responsável por uma acidificação e desidratação do lúmen intestinal que agrava este quadro. Os sintomas incluem vômitos biliosos, distensão abdominal e incapacidade de eliminação do mecónio. Após o período neonatal, pode surgir também uma condição semelhante, a síndrome de obstrução intestinal distal, localizada a nível ileocecal⁽²⁹⁾. A obstipação é também frequente, distinguindo-se da condição anterior por se instalar de forma gradual e abranger todo o cólon^(29, 31, 32).

O refluxo gastroesofágico é comum nos indivíduos com FQ, apresentando uma prevalência de 25% em lactentes e de até 85% em crianças^(27, 31). As causas apontadas incluem a tosse crónica, fisioterapia torácica e um aumento da frequência do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior^(29, 31).

A insuficiência pancreática exócrina, como supracitado, constitui uma das principais manifestações clínicas da FQ, afetando 85% dos doentes⁽³³⁾. O CFTR expressa-se a nível epitelial nas células dos ductos pancreáticos, estando implicado na absorção de cloreto e secreção de bicarbonato, bem como na secreção de zimogénios pancreáticos para o duodeno. Como consequência, o fluido pancreático apresenta um pH e um volume mais reduzidos associados a um elevado conteúdo proteico, o que contribui para a obstrução ductal. Estas alterações iniciam-se ainda *in útero*, sendo que nos estádios mais avançados

ocorre lesão epitelial e destruição pancreática associada a inflamação, fibrose e infiltração lipídica, que pode culminar em insuficiência pancreática^(33, 34).

Desta forma, a digestão e absorção de nutrientes provenientes da dieta, particularmente da gordura, fica severamente comprometida, o que resulta em flatulência excessiva, dor abdominal, esteatorreia e deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) bem como de alguns minerais como o cálcio, ferro, zinco e sódio^(32, 35). Este quadro promove a perda ou incapacidade de ganho ponderal e compromete o crescimento, o que pode assumir graves repercussões na saúde dos indivíduos⁽⁹⁾.

3.2.1 Diabetes relacionada com a Fibrose Quística

A DRFQ é a complicação mais comum da FQ, afetando cerca de 15% dos adolescentes e 50% dos adultos^(34, 36). Apesar da maior incidência em idades mais avançadas, a porção endócrina do pâncreas começa a ser afetada ainda em idade pediátrica⁽³⁴⁾. A DRFQ é caracterizada maioritariamente por um déficit de insulina mas também pela resistência à sua ação⁽³⁶⁻³⁸⁾. Os principais mecanismos implicados no seu desenvolvimento são a perda de massa celular dos ilhéus de Langerhans e a disfunção das células- β pancreáticas. O gene CFTR é expresso nestas células e parece estar envolvido numa primeira fase da secreção de insulina. Para além disto, a autodigestão do tecido pancreático, o *stress* oxidativo nas células- β , o uso de esteroides e um desequilíbrio imunológico, podem estar também implicados no seu desenvolvimento^(32, 36).

Os sinais e sintomas da DRFQ incluem poliúria, polidipsia, má evolução ponderal, desaceleração do crescimento e declínio da função pulmonar^(32, 38, 39).

A DRFQ está também associada a complicações microvasculares e a uma maior morbidade e mortalidade^(34, 39). Um reconhecimento e intervenção em

fases inaugurais da doença são essenciais, sendo recomendada a realização anual da prova de tolerância oral à glicose a partir dos 10 anos de idade^(36, 37).

3.2.2 Doença Hepática relacionada com a Fibrose Quística

A DHFQ compreende uma grande variedade de achados clínicos, desde um aumento típico das transaminases hepáticas e esteatose hepática até à cirrose biliar com hipertensão portal. A DHFQ está presente em 5 a 10% dos doentes e constitui a terceira causa de morte na FQ⁽²⁷⁾. Apesar da sua etiologia ainda não estar esclarecida, a disfunção da CFTR ao nível dos colangiócitos e células epiteliais da vesícula biliar, com consequente alteração da composição e secreção da bile, pode estar implicada neste processo⁽³³⁾.

3.2.3 Doença Celíaca

Os indivíduos com FQ apresentam um risco aumentado de desenvolver DC^(27, 29). Apesar da inexistência de dados nacionais, um risco 2 a 3 vezes superior face ao da população geral tem sido bem documentado, particularmente na literatura europeia^(29, 40). Tal pode ser explicado por um aumento da permeabilidade intestinal, secundário à inflamação intestinal e insuficiência pancreática exócrina presentes na FQ. Desta forma, o glúten atravessa mais facilmente o epitélio intestinal, desencadeando uma resposta autoimune que culmina no desenvolvimento de DC^(29, 41-43).

Alguns dos sinais clínicos destas patologias são idênticos, nomeadamente o atraso no crescimento e as fezes anormais, o que dificulta o diagnóstico da DC. Contudo, o mesmo é essencial de forma a impedir um agravamento do estado nutricional e melhorar a sobrevivência destes doentes^(29, 41, 44).

3.3 Estado Nutricional

Nas últimas décadas, atingiram-se grandes progressos no estado nutricional dos doentes com FQ, contudo a desnutrição constitui ainda um problema major nesta patologia^(9, 35). Embora, em 2015, se tenha verificado uma mediana de peso/comprimento no percentil 65,2 e de IMC no percentil 54,1 nos pacientes registados na Cystic Fibrosis Foundation, registaram-se medianas de comprimento e estatura no percentil 32,8 e 36,3, respetivamente⁽¹³⁾. Para além disso, cerca de 12% dos doentes apresentaram, neste mesmo ano, um percentil de peso inferior ao percentil 10^(13, 45).

Uma multiplicidade de fatores está na origem deste problema. Estes doentes apresentam uma ingestão alimentar insuficiente face às necessidades e perdas aumentadas, que resulta de fatores psicossociais como o *stress*, do desconforto associado às complicações gastrointestinais e da falta de apetite induzida pela terapêutica farmacológica e pelas complicações pulmonares. Já as perdas excessivas resultam da malabsorção secundária à insuficiência pancreática exócrina, agravada por alterações metabólicas decorrentes de complicações como a DRFQ e a DHRFQ. Parece também haver um maior gasto energético de repouso, em resultado de um quadro de inflamação e infeção pulmonar persistente^(9, 35, 46). Este maior dispêndio energético afeta particularmente o sexo feminino, o que pode explicar a sua desvantagem em termos de sobrevivência⁽⁴⁷⁾.

O compromisso do estado nutricional manifesta-se precocemente nestes doentes, sendo que, um adequado estado nutricional e índice de crescimento durante os primeiros anos de vida se associam a uma melhor função pulmonar, menos complicações e maior sobrevivência durante a idade pediátrica^(48, 49).

Por outro lado, o excesso de peso e obesidade constituem, a par da dislipidemia, uma nova realidade na FQ, assumindo uma prevalência crescente tanto na população adulta como em idade pediátrica^(9, 50-52). Estudos realizados em diversos centros especializados na FQ têm demonstrado prevalências de excesso de peso e obesidade na idade pediátrica na ordem dos 8 a 23%^(51, 53).

Apesar de um maior IMC estar associado a uma melhor função pulmonar, esta relação tende a diluir-se para valores mais elevados, sendo necessário considerar os possíveis riscos que podem advir do excesso ponderal^(9, 46, 50, 51).

4. Tratamento

Os objetivos do tratamento da FQ consistem na otimização do estado nutricional e da função pulmonar bem como na prevenção e controlo das comorbilidades^(3, 54). O mesmo deve estar a cargo de uma equipa multidisciplinar, onde a intervenção do nutricionista, pneumologista e enfermeiro é imperativa⁽³⁾.

Dadas as implicações desta patologia na função pulmonar, esta constitui, naturalmente, o principal enfoque do tratamento. Diversos fármacos são utilizados a este nível, nomeadamente os broncodilatadores, antibióticos, anti-inflamatórios e agentes modificadores do muco. Para além disto, as terapias de desobstrução das vias aéreas como a cinesioterapia respiratória são essenciais^(3, 55).

Desde 2012 que a abordagem farmacológica da mutação do CFTR passou a constituir a nova e promissora linha terapêutica na FQ, com o surgimento dos modeladores do CFTR. Neste grupo, dois fármacos assumem particular destaque, o ivacaftor (Kalydeco®) e o lumacaftor. O primeiro, pertencente à classe dos potenciadores, atua na mutação G551D do CFTR (classe III), estimulando a abertura do canal iónico a nível membranar. Porém, apesar dos resultados clínicos surpreendentes e de estar atualmente aprovado para outras mutações de

classe III e para a mutação R117H (classe IV), apenas beneficia uma pequena fração dos doentes (~10%). Já o lumacaftor, enquadrado nos corretores da CFTR, atua ao nível da mutação mais comum, a F508del (Classe II). Contudo, um novo fármaco (Orkambi®), resultado da sua combinação com o ivacaftor, parece apresentar uma vantagem terapêutica em relação ao seu uso isolado, tendo sido aprovado nos EUA e na Europa em 2015. Ainda assim, a sua eficácia está aquém do desejado, estando a ser desenvolvidos novos fármacos neste âmbito⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

4.1 Abordagem Nutricional

Com base na forte associação entre um adequado estado nutricional e um melhor prognóstico, assim que o diagnóstico de FQ seja estabelecido, a intervenção nutricional deve ser iniciada de imediato^(9, 48, 49).

4.1.1 Avaliação do Estado Nutricional

Por todas as razões supracitadas, a avaliação regular e precisa do estado nutricional é fundamental nestes doentes. Segundo as atuais *guidelines* da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) e da European Cystic Fibrosis Society (ECFS), o objetivo em termos de estado nutricional é que sejam seguidos os padrões de crescimento da população saudável da mesma idade - percentil 50 do peso e comprimento (<24 meses) ou do IMC (24 meses aos 18 anos)⁽⁹⁾. As curvas de crescimento a utilizar devem ser ajustadas à nacionalidade e etnia do doente, devendo, na sua ausência, optar-se pelas curvas de percentis da Organização Mundial de Saúde⁽⁹⁾.

Para tal, é recomendado o recurso a métodos como a antropometria, impedância bioelétrica e absorciometria de raio-x de dupla energia (DEXA)⁽⁹⁾.

Apesar do IMC ser considerado um indicador sensível, apresenta limitações ao poder mascarar uma situação de *stunting* e não permitir a distinção da massa gorda da massa isenta de gordura^(52, 57). A avaliação da massa corporal magra é essencial dada a sua maior associação com uma melhor função pulmonar comparativamente ao IMC^(9, 46, 58). Por outro lado, uma vez que um valor de IMC dentro dos parâmetros da normalidade não invalida uma situação de malnutrição, os percentis de peso e estatura devem ser também monitorizados⁽⁵⁷⁾.

4.1.2 Necessidades Nutricionais

A abordagem nutricional padrão é uma dieta hiperenergética - 110 a 200% das necessidades energéticas dos indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo - e hiperlipídica. A distribuição dos macronutrientes recomendada consiste num aporte de 35-40% de energia proveniente da gordura, 20% proveniente da proteína e 40-45% dos hidratos de carbono⁽⁹⁾.

4.1.3 Manipulação Dietética

Alimentos densamente energéticos como o óleo/azeite, manteiga/manteiga de amendoim, maionese, natas, queijo, abacate e frutos secos poderão ser úteis para ajudar a suprir as necessidades energéticas.^(32, 59-61)

Nos lactentes é recomendado o aleitamento materno exclusivo ou, na sua impossibilidade, a utilização de uma fórmula *standard*. Os alimentos sólidos devem ser introduzidos de acordo com as recomendações para a restante população⁽⁹⁾.

4.1.4 Nutrição artificial

Sempre que se verifique um estado de desnutrição severa, nomeadamente, um valor de peso/comprimento ou IMC abaixo do percentil 10 ou

uma perda de peso correspondente a, pelo menos, 2 percentis, associada a uma estagnação do crescimento, deve ser iniciado suporte nutricional entérico⁽⁹⁾.

Apesar de ser com base em estudos não randomizados, tem sido reportada uma melhoria do estado nutricional e função pulmonar em doentes com este tipo de suporte nutricional, sendo crucial uma intervenção precoce⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Por norma, opta-se por uma dieta polimérica (1,5 a 2 kcal/mL), contudo, em caso de intolerância, pode também recorrer-se a uma dieta elementar ou semi-elementar^(9, 65). Preferencialmente, deve optar-se por nutrição entérica noturna exclusiva, possibilitando uma ingesta alimentar por via oral durante o dia^(9, 66).

A gastrostomia é, por norma, a abordagem de primeira linha na FQ quando as necessidades energéticas não são atingíveis por via oral e é expectável que o suporte nutricional seja necessário a longo prazo^(9, 67).

Um dos parâmetros que deve ser monitorizado em pacientes com suporte nutricional entérico é a glicemia, dado o maior risco de desenvolver DRFQ^(9, 32, 65).

A nutrição parentérica poderá ser útil em casos em que o suporte entérico não seja possível, como no íleo meconial ou após cirurgia gastrointestinal major⁽⁹⁾.

4.1.5 Suplementação Nutricional

O recurso a suplementos orais hipercalóricos, como complemento e nunca como substituto de refeições, poderá ser útil na FQ. Apesar de uma recente revisão sistemática ter concluído que estes não conferem benefícios adicionais no tratamento de crianças com FQ moderadamente desnutridas, as atuais *guidelines* suportam a sua utilização, alertando para uma abordagem individualizada^(9, 68).

Quanto aos micronutrientes, os níveis séricos de vitaminas lipossolúveis devem ser regularmente monitorizados, devendo recorrer-se à suplementação sempre que necessário. Para uma absorção mais eficaz, a sua toma deve ser

acompanhada de ingestão de gordura e da terapêutica de substituição de enzimas pancreáticas (TSEP)^(9, 32).

Em lactentes até aos 6 meses é recomendada a suplementação de 1 a 2mmol/kg de peso corporal/dia de sódio devido às perdas excessivas no suor e ao seu baixo teor no leite materno e fórmulas láteas. No caso das crianças e adolescentes é recomendada a ingestão de alimentos com adição de sal e, se necessário, o recurso à sua suplementação⁽⁹⁾.

A suplementação com zinco, particularmente nas crianças com atraso no crescimento e anorexia, deve ser também considerada^(9, 66).

No caso dos ácidos gordos (AG) essenciais, a evidência tem reportado uma redução dos seus níveis em doentes com FQ^(9, 69). Possíveis explicações incluem uma baixa ingestão de gordura, malabsorção lipídica e alterações no metabolismo dos AG que resultam numa produção aumentada de AG com propriedades pró-inflamatórias como o ácido araquidónico⁽⁶⁹⁾. A suplementação com AG da série n-3 parece otimizar a função pulmonar destes doentes devido ao seu potencial anti-inflamatório, contudo é necessária maior evidência que sustente a necessidade da sua suplementação por rotina^(9, 70).

4.2 Terapêutica de Substituição de Enzimas Pancreáticas

A insuficiência pancreática exócrina contribui de forma marcada para a desnutrição na FQ. Neste sentido, a TSEP é imperativa nestes casos, sendo necessária em 80 a 90% dos doentes^(71, 72). Estas enzimas digerem os hidratos de carbono complexos (amílase), a proteína (protéase) e a gordura (lípase) provenientes da dieta. O seu revestimento entérico evita a degradação pelo pH gástrico, possibilitando a sua ativação posterior a nível duodenal⁽³²⁾. A sua toma deve ser feita no início ou durante cada refeição⁽⁶⁶⁾. No caso das crianças mais

pequenas ou com incapacidade de deglutição, a cápsula deve ser aberta, misturando o conteúdo num meio ácido como compota de maçã e evitando-se a mistura com produtos láteos^(27, 66, 73). Alimentos e bebidas como fruta, sumos de fruta, refrigerantes, chá, café ou gomas não necessitam de TSEP⁽⁷³⁾.

A dose diária necessária varia com a idade do paciente, peso corporal, genótipo e grau de insuficiência pancreática, bem como com o tipo e quantidade de refeições (em particular, do seu conteúdo lipídico)⁽⁷²⁾.

4.3 Tratamento da Diabetes Relacionada com a Fibrose Quística

O único tratamento recomendado para a DRFQ consiste na administração de insulina, normalmente num regime basal-bólus^(9, 37, 38, 74). Esta abordagem está associada a menor declínio da função pulmonar, maior IMC e melhor estado nutricional^(32, 36, 39). Na DRFQ não está recomendada uma redução do aporte de hidratos de carbono, devendo ser seguidas as *guidelines* nutricionais gerais para a FQ^(37, 39, 46). Ainda assim, deve ser dada preferência aos hidratos de carbono complexos em detrimento dos simples^(38, 46).

4.4 Abordagem Comportamental

Diversos estudos apontam para uma baixa adesão ao tratamento médico e nutricional na idade pediátrica^(35, 75, 76). A adolescência é o período mais crítico, sendo a falta de perceção da importância do tratamento, o aumento da sua intensidade e complexidade e o menor controlo parental, fatores implicados a este nível^(77, 78). Para além disto, a evidência reporta um incumprimento intencional da terapêutica por parte de adolescentes do sexo feminino, dada a sua satisfação com um baixo peso corporal e maior preocupação com a imagem corporal^(46, 67).

O ambiente familiar, em particular no período das refeições, parece ser determinante na adesão ao tratamento. Uma abordagem parental menos centrada

na ingesta alimentar e, ao mesmo tempo, promotora do suporte e inter-relacionamento familiar positivo, está associada ao ganho ponderal em crianças e adolescentes com FQ^(77, 79). Por outro lado, a instrução dos cuidadores com estratégias comportamentais e educação nutricional tem demonstrado boa eficácia na melhoria do aporte energético e do crescimento nestes doentes^(9, 79-81). Entre as estratégias incluem-se a redução do período de refeição, a realização frequente de *snacks* e o reforço positivo perante comportamentos adequados⁽⁹⁾.

5. Análise Crítica e Conclusões

A abordagem nutricional é de inegável importância na FQ, estando associada a um prognóstico mais favorável e a uma melhoria da qualidade de vida e sobrevivência destes doentes.

Contudo, apesar dos grandes avanços alcançados, a desnutrição é ainda frequente. O desenvolvimento de novos fármacos, que atuem na base genética da FQ, constitui uma abordagem promissora no tratamento e, eventualmente, na cura desta patologia, contudo esta é indissociável de uma correta e fundamentada intervenção nutricional. Também a obesidade tem merecido um crescente destaque na FQ, realçando a importância de um ajuste da qualidade da dieta.

Verifica-se ainda a necessidade de um maior investimento no desenvolvimento de estratégias que potenciem a adesão à terapêutica na idade pediátrica. A criação de aplicações informáticas que possibilitem uma interação estreita com os profissionais de saúde e, ao mesmo tempo, que incluam conteúdos e ferramentas educativas, capazes de promover uma maior autogestão do tratamento, poderia, na minha opinião, ser vantajosa.

Devido à sua complexidade e severidade, a continuação da investigação na FQ revela-se fundamental.

Referências Bibliográficas

1. Brice P, Jarrett J, Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis: an overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros*. 2007; 6(4):255-61.
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388(10059):2519-31.
3. Martiniano SL, Hoppe JE, Sagel SD, Zemanick ET. Advances in the Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis. *Advances in Pediatrics*. 2014; 61(1):225-43.
4. Sosnay PR, Raraigh KS, Gibson RL. Molecular Genetics of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Genotype and Phenotype. *Pediatric Clinics of North America*. 2016; 63(4):585-98.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
6. Pereira L, Azevedo P, Cavaco J, Felix M, Gamboa F, Amorim A, et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Portugal. *European Respiratory Journal*. 2013; 42(Suppl 57)
7. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther*. 2015; 145:19-34.
8. Marcão A LL, Carvalho I, Sousa C, Fonseca H, Rocha H, Barreto C, Vilarinho L. Results of the pilot study for Cystic Fibrosis newborn screening in Portugal. 2016.
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. *Clinical Nutrition*. 2016; 35(3):557-77.
10. Milla CE, Moss RB. Recent advances in cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(3):317-24.
11. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007; 6(1):57-65.
12. Silva A, Amorim A, Azevedo P, Lopes C, Gamboa F. Cystic fibrosis - characterization of the adult population in Portugal. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2016; 22(3):141-5.
13. Registry CFFP. 2015 Patient Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation; 2016.
14. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr*. 2017; 181S:S33-S44 e2.
15. 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.
16. 2014 ECFS Patient Registry Annual Data Report. European Cystic Fibrosis Society; 2016.
17. Sanders DB, Fink AK. Background and Epidemiology. *Pediatric Clinics of North America*. 2016; 63(4):567-84.
18. 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.
19. Brewington J, Clancy JP. Diagnostic Testing in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37(1):31-46.

20. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(4):599-615.
21. Levy H, Farrell PM. New challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2015; 166(6):1337-41.
22. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr., Cystic Fibrosis F. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007; 151(1):85-9.
23. Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, et al. Effects of Diagnosis by Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Weight and Length in the First Year of Life. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(6):546-54.
24. Sousa R, Pereira L, Cavaco J, Silva T, Vaz LG, Rocha H, et al. ePS01.2 First year evaluation of the Portuguese pilot neonatal screening for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015; 14:S42.
25. Vilarinho L, Pinho e Costa P, Diogo L. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2015. Instituto Nacional Saúde Doutor Ricardo Jorge I. 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/4073>.
26. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2016; 37(1):1-8.
27. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(4):679-98.
28. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med.* 2015; 372(4):351-62.
29. Demeyer S, De Boeck K, Witters P, Cosaert K. Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2016; 175(7):881-94.
30. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(4):333-42; quiz e30-1.
31. Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, Couper R, Gaskin KJ, Oliver M. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(7):1344-55.
32. Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(4):488-500.
33. Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(12):1954-62.
34. Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J Pathol.* 2016; 238(2):311-20.
35. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28(6):676-83.
36. Barrio R. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(4):R131-41.
37. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010; 33(12):2697-708.
38. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(4):699-708.

39. Hameed S, Jaffe A, Verge CF. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27(4):525-33.
40. Fluge G, Olesen HV, Gilljam M, Meyer P, Pressler T, Storrösten OT, et al. Co-morbidity of cystic fibrosis and celiac disease in Scandinavian cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2009; 8(3):198-202.
41. Pohl JF, Lowichik A, Cantrell A. Chapter 27 - Cystic Fibrosis and Celiac Disease A2 - Watson, Ronald Ross. In: *Diet and Exercise in Cystic Fibrosis.* Boston: Academic Press; 2015. p. 233-39.
42. Pohl JF, Judkins J, Meihls S, Lowichik A, Chatfield BA, McDonald CM. Cystic fibrosis and celiac disease: both can occur together. *Clinical pediatrics.* 2011; 50(12):1153-5.
43. Walkowiak J, Blask-Osipa A, Lisowska A, Oralewska B, Pogorzelski A, Cichy W, et al. Cystic fibrosis is a risk factor for celiac disease. *Acta biochimica Polonica.* 2010; 57(1):115-8.
44. Masip E, Calvo J, Donat E, Polo B, Martinez S, Ribes-Koninckx C. 300 Association between cystic fibrosis and celiac disease, how much is that frequent? *Journal of Cystic Fibrosis.* 2017; 16, Supplement 1:S139.
45. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, et al. 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; 108(5):832-9.
46. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2016; 37(1):97-107.
47. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *European journal of clinical nutrition.* 2013; 67(5):558-64.
48. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics.* 2013; 162(3):530-35.e1.
49. Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, et al. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. *J Pediatr.* 2015; 167(5):1081-8.e1.
50. 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.
51. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50(1):35-41.
52. Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis an update for the 21st century. *Paediatr Respir Rev.* 2017
53. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 2014; 56(1):89-94.
54. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther.* 2017; 170:205-11.
55. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016; 352:i859.
56. Bosch B, De Boeck K. Searching for a cure for cystic fibrosis. A 25-year quest in a nutshell. *Eur J Pediatr.* 2016; 175(1):1-8.

57. Konstan MW, Pasta DJ, Wagener JS, VanDevanter DR, Morgan WJ. BMI fails to identify poor nutritional status in stunted children with CF. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017; 16(1):158-60.
58. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr*. 2014; 2:33.
59. Casey S, Fulton J, Luder E, Maguiness K, McKenna A, L. H. Nutrition For Teens With Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation; 2002. Disponível em: www.cff.org.
60. Casey S, Fulton J, Luder E, Maguiness K, McKenna A, L. H. Nutrition For Your Child With Cystic Fibrosis (Four to Seven Years). Cystic Fibrosis Foundation; 2002. Disponível em: www.cff.org.
61. Casey S, Fulton J, Luder E, Maguiness K, McKenna A, L. H. Nutrition For Your Toddler With Cystic Fibrosis (One to Three Years). Cystic Fibrosis Foundation; 2002. Disponível em: www.cff.org.
62. Grime CJ, Greenaway C, Clarke S, Balfour-Lynn IM. Critical timing of gastrostomy insertion in a child with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16 Suppl 1:19-21.
63. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):CD001198.
64. Bradley GM, Carson KA, Leonard AR, Mogayzel PJ, Jr., Oliva-Hemker M. Nutritional outcomes following gastrostomy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47(8):743-8.
65. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 15(6):724-35.
66. Wilschanski M. 3.19 Nutrition in cystic fibrosis. *World review of nutrition and dietetics*. 2015; 113:244-9.
67. Lusman S, Sullivan J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. *Pediatric Clinics of North America*. 2016; 63(4):661-78.
68. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5:CD000406.
69. Paul G, Watson RR. Chapter 42 - Omega-3 Fatty Acids and Cystic Fibrosis. In: *Diet and Exercise in Cystic Fibrosis*. Boston: Academic Press; 2015. p. 383-87.
70. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):CD002201.
71. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11:CD008227.
72. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis (Review). *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16(2):108-9.
73. Maguiness K, Casey S, Fulton J, Luder E, McKenna A, L. H. Nutrition - Pancreatic Enzyme Replacement In People With Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation; 2006. Disponível em: www.cff.org.
74. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD004730.
75. Goodfellow NA, Hawwa AF, Reid AJ, Horne R, Shields MD, McElnay JC. Adherence to treatment in children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional, multi-method study investigating the influence of beliefs about treatment and parental depressive symptoms. *BMC pulmonary medicine*. 2015; 15:43.

76. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017
77. Hammons AJ, Everhart RS, Fiese BH. Chapter 6 - Family Mealtimes and Children with Cystic Fibrosis A2 - Watson, Ronald Ross. In: *Diet and Exercise in Cystic Fibrosis*. Boston: Academic Press; 2015. p. 43-48.
78. Bishay LC, Sawicki GS. Strategies to optimize treatment adherence in adolescent patients with cystic fibrosis. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7:117-24.
79. Quick V, Byrd-Bredbenner C. Chapter 2 - Disordered Eating and Body Image in Cystic Fibrosis A2 - Watson, Ronald Ross. In: *Diet and Exercise in Cystic Fibrosis*. Boston: Academic Press; 2015. p. 11-18.
80. Powers SW, Stark LJ, Chamberlin LA, Filigno SS, Sullivan SM, Lemanek KL, et al. Behavioral and nutritional treatment for preschool-aged children with cystic fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(5):e150636.
81. Filigno SS, Brannon EE, Chamberlin LA, Sullivan SM, Barnett KA, Powers SW. Qualitative analysis of parent experiences with achieving cystic fibrosis nutrition recommendations. *J Cyst Fibros*. 2012; 11(2):125-30.