

U. PORTO



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

A importância do Tratamento Nutricional na Fibrose Quística

Daniela Alexandra Marcos Santos

Orientação: Dr. Fernando Pichel

Porto, 2006

✓ 06-23T
10 7026



Índice

Resumo.....	1
1. Introdução.....	2
2. Genética e Fisiopatogenia.....	4
3. Manifestações Clínicas.....	6
a) Manifestações respiratórias.....	6
b) Manifestações gastrointestinais.....	7
c) Manifestações Hepatobiliares.....	8
d) Estado Nutricional.....	8
i. Alteração do metabolismo energético.....	9
ii. Alteração da absorção intestinal.....	10
iii. Alteração da ingestão alimentar.....	11
e) Outras Manifestações Clínicas.....	11
4. Diagnóstico.....	12
5. Avaliação do Estado Nutricional.....	14
6. Carências e Desequilíbrios Nutricionais.....	17
a) Proteínas.....	17
b) Lípidos.....	17
i. Ácidos Gordos Essenciais.....	18
c) Vitaminas Lipossolúveis.....	19
i. Vitamina A.....	20
ii. Vitamina D.....	20
iii. Vitamina E.....	21
iv. Vitamina K.....	21
d) Vitaminas Hidrossolúveis.....	22

e) Minerais e Oligoelementos.....	22
f) Antioxidantes.....	24
7. Tratamento.....	25
a) Tratamento Pulmonar.....	25
b) Terapêutica com enzimas pancreáticas de substituição.....	26
c) Suporte Nutricional.....	29
i. Alimentação Oral.....	30
ii. Suplementos Proteico – Energéticos.....	34
iii. Suplementação em Ácidos Gordos Essenciais.....	36
iv. Suplementação em Vitaminas Lipossolúveis.....	37
v. Suplementação em Vitaminas Hidrossolúveis.....	39
vi. Suplementação em Minerais e Oligoelementos.....	39
vii. Suplmentação em Antioxidantes.....	41
viii. Outros Suplementos.....	41
ix. Nutrição Artificial.....	42
ix.1. Nutrição Entérica.....	42
ix.2. Nutrição Parentérica.....	44
8. Análise Crítica.....	45
9. Conclusão.....	47
10. Referências Bibliográficas.....	48

Resumo

A Fibrose Quística é uma doença autossómica recessiva que se caracteriza pela secreção a nível das glândulas exócrinas de um muco, anormalmente, espesso e viscoso que obstrui as glândulas e ductos de vários órgãos. É uma doença heterogénea que reflecte as diferentes mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

A nutrição tem um papel essencial no tratamento da Fibrose Quística, particularmente em crianças, uma vez que apresentam uma diminuição da ingestão alimentar, uma diminuição da absorção e um aumento do gasto energético. O estado nutricional foi identificado como um importante factor no prognóstico dos doentes com Fibrose Quística. Assim, o suporte nutricional deve ser instituído precocemente.

1. Introdução

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença autossómica recessiva (1-3) caracterizada pela secreção de um muco, anormalmente, espesso e viscoso que leva à obstrução das glândulas exócrinas da maioria dos órgãos (1, 4).

A FQ resulta de várias mutações codificadas pela proteína membranar *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) (3) que funciona como um canal iónico de cloro (Cl⁻) (5). As mutações no CFTR afectam o transporte epitelial de iões e água nas células epiteliais do tracto respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar, reprodutor e glândulas sudoríferas (2, 4, 6).

A FQ pode encontrar-se, virtualmente, em todos os grupos étnicos (2, 3, 7). É a doença monogénica mais letal nas populações Caucásicas (8-11). Apresenta uma incidência de cerca de 1 em cada 2500 novos nascimentos vivos na Europa Ocidental e no Norte da América (6, 7, 12-14). Nas populações Afro-Americanas atinge cerca de 1 em cada 15000 nascimentos vivos e cerca de 1 em cada 31000 Asiáticos são afectados (15).

A doença pode apresentar-se em qualquer idade, desde o nascimento até à idade adulta e a complexidade do tratamento depende dos órgãos afectados (3). A doença pulmonar é a principal causa de morbilidade e mortalidade na FQ (1, 10, 16).

A idade média de sobrevivência aumentou dramaticamente nas últimas três décadas (13, 17), passou de 10 para 30 anos de idade (2, 4, 8, 15). O aumento da idade média de sobrevivência implica novos problemas como a diabetes (3, 17), a baixa densidade mineral óssea (18), a osteopenia, a osteoporose (3, 19) e a cirrose macronodular (3). Apesar do avanço no tratamento clínico e nutricional dos últimos anos, os doentes continuam a apresentar uma incidência crescente

de malnutrição e atraso de crescimento. A malnutrição está associada a um pior prognóstico da patologia e a um comprometimento da função pulmonar nos doentes com FQ (2, 9, 16, 20, 21).

Os problemas nutricionais na FQ são multifactoriais e estão relacionados com a severidade da doença pulmonar, anorexia, insuficiência pancreática e complicações biliares e intestinais que contribuem para ingestão alimentar inadequada, excessiva perda de nutrientes e aumento das necessidades energéticas (9, 22).

O tratamento da FQ inclui: optimização do estado nutricional; terapêutica com enzimas pancreáticas de substituição (PERT); eliminação de secreções das vias respiratórias através de fisioterapia regular e uso de mucolíticos; prevenção e tratamento de infecções através do uso de antibióticos e de agentes anti-inflamatórios (23, 24).

O objectivo do tratamento nutricional é adquirir e manter o peso corporal ideal para a altura (13, 25), maximizando a ingestão alimentar e minimizando a má digestão e má absorção (13). A fim de aumentar a ingestão alimentar, os doentes e os seus familiares devem ter aconselhamento dietético e se necessário recorrer a suplementos proteico – energéticos e suplementação adicional através de sondas (26, 27).

2. Genética e Fisiopatogenia

A FQ é uma doença autossômica recessiva. Quando um dos pais tem um gene para a FQ o risco de nascer um filho com e sem FQ é de 25% e 75%, respectivamente. A probabilidade de nascer um filho saudável, mas com um gene para a FQ é de 50% (28).

A FQ é causada por uma mutação na proteína CFTR, descoberta em 1989 (6, 14). O gene está localizado no braço longo do cromossoma 7, no locus q31 e é formado por 27 exões (15, 23, 28). O gene CFTR possui 1480 aminoácidos e o peso molecular varia entre 140 a 170 kDA, dependendo do grau de glicosilação pós translacional no complexo de golgi que parece variar com a célula e o genótipo (6, 15, 23, 29).

A proteína CFTR é um importante canal de Cl^- regulado pela adenosina monofosfato cíclico (AMPc), situado na membrana apical das células epiteliais (4, 15, 23, 29). Esta proteína expressa-se nas células do epitélio pulmonar, gastrointestinal, reprodutor e ductos sudoríferos, daí a natureza multiorgânica da doença (15, 23). Um defeito na proteína CFTR provoca um transporte anormal de Cl^- com, conseqüente, diminuição das secreções de Cl^- e aumento da reabsorção de sódio (Na^+), o que resulta na diminuição da secreção de fluidos conduzindo à formação de um tampão espesso e viscoso nos ductos e, secundariamente, disfunção nos vários órgãos envolvidos (12, 14, 15, 28, 30).

Actualmente, existem cerca de 1000 mutações identificadas (11, 15, 29, 31). A mutação mais comum, ΔF508 , encontra-se em mais de 50% da população com FQ (2, 15, 29, 31), consiste na deleção da fenilalanina na posição 508 na proteína CFTR (2-4, 11, 32) e resulta numa proteína retida no retículo endoplasmático (11).

Com o amplo número de mutações descobertas, as mutações foram classificadas em cinco classes (I a V) de acordo com o efeito funcional e molecular da mutação CFTR (3, 15, 23, 29, 31) e o fenótipo correspondente (30). As proteínas da classe I conduzem à paragem da síntese de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) e à ausência total de actividade da proteína CFTR (3, 6, 11, 23). Na classe II dá-se uma paragem da maturação, a mutação $\Delta F508$, pertence a esta classe (6, 31, 32). Na classe III verifica-se um bloqueio da regulação do CFTR na membrana plasmática. Nas mutações da classe IV há um defeito no canal de Cl^- que conduz a uma diminuição na condutância do mesmo. Nas proteínas da classe V o número de proteínas CFTR está reduzido, assim como o transporte iónico transepitelial (3, 6, 11, 23). As classes I, II, III estão associadas com a perda completa de AMPc e são classificadas como mutações graves, quase todos os doentes classificados nestas classes apresentam insuficiência pancreática. As classes IV e V permitem uma função residual do gene CFTR, estando assim associadas com função pancreática conservada (6, 29, 31).

A FQ é uma doença heterogénea, já que o fenótipo pode variar em doentes com o mesmo genótipo. Andersson e al, verificaram presença de actividade do gene CFTR nas células nasais dos doentes com FQ com mutações severas, o que os levou a concluir que a presença de AMPc funcional não corresponde, necessariamente, a um fenótipo com manifestações moderadas. Um fenótipo com manifestações moderadas pode ser explicado pelo facto das células do tracto respiratório ainda terem capacidade de secretar Cl^- em resposta ao AMPc, mas a secreção de Cl^- mediada pelo CFTR parece ter um papel importante no desenvolvimento do fenótipo (11). No pâncreas, o genótipo CFTR está bem correlacionado com o fenótipo, mas nos pulmões a correlação genótipo CFTR –

fenótipo é menos notória, já que o fenótipo pulmonar é modulado por outros factores genéticos e ambientais (6).

3. Manifestações Clínicas

A FQ é uma patologia multissistémica, as manifestações clínicas, geralmente, correspondem a: doença pulmonar obstrutiva crónica, a insuficiência pancreática exócrina e a concentração elevada de electrólitos no suor. As diferentes manifestações clínicas da FQ variam segundo a idade do doente (33, 34). Durante a infância e adolescência não se verifica uma diferença de género na função pulmonar e no estado nutricional dos doentes com FQ (35).

a) Manifestações respiratórias

O sistema respiratório é o mais afectado na FQ (22, 36). A falência respiratória é a principal causa de morbilidade e mortalidade na FQ, ocorrendo em mais de 90% dos doentes (1, 4, 12, 31).

A obstrução das vias respiratórias por um muco espesso provoca um aumento do número de infecções, especialmente, devido a bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* (12), *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* (6, 37). A resposta inflamatória pode ocorrer na ausência de infecção bacteriana, evidenciando assim que a proteína CFTR pode ser um pró-inflamatório (23, 37). Esta, provavelmente, afecta o crescimento pulmonar, a defesa do hospedeiro e a capacidade de reparar os danos pulmonares (34, 38).

A polipose nasal afecta 10 a 15% dos doentes com FQ. A incidência de bronquiectasias aumenta depois da segunda década de vida (34).

b) Manifestações gastrointestinais

A insuficiência pancreática provoca muitas complicações gastrointestinais, como esteatorreia, dor abdominal (7, 31), íleo meconial e prolapso rectal (13).

O pâncreas produz secreções tão espessas que as enzimas não conseguem passar através dos ductos pancreáticos, assim a digestão fica incompleta, conduzindo a má digestão e a má absorção (12, 15, 28, 34, 39, 40). A maioria dos doentes evidencia insuficiência pancreática no nascimento ($\approx 60\%$) e no período da infância (≈ 85 a 90% dos doentes com um ano de idade) (7, 15, 40). As consequências nutricionais da insuficiência pancreática incluem défices de ácidos gordos essenciais, de vitaminas lipossolúveis e, conseqüentemente, atraso de crescimento (12, 31).

O refluxo gastroesofágico (RGE) ocorre com elevada frequência nos doentes com FQ em todas as idades e pode causar sintomas pulmonares (12, 40) e atraso de crescimento (25).

O íleo meconial é por vezes, a primeira manifestação clínica da FQ (4, 31, 40, 41). Afecta 10 a 15% dos doentes com FQ e é a manifestação da disfunção intestinal e pancreática que resulta na acumulação de um mecónio intraluminal espesso e desidratado (2, 40).

A síndrome de obstrução intestinal distal é caracterizada por dor e distensão abdominal, obstipação (13), câibras e anorexia (12). Estas complicações podem ser precipitadas pela desidratação, por mudança nos hábitos alimentares, pela alteração da marca ou dose das enzimas pancreáticas de substituição e pelo sedentarismo (13).

O prolapso rectal, usualmente, é devido a uma combinação de obstipação e diarreia com baixo ganho de peso (12).

A colonopatia fibrosante está associada a uma elevada ingestão de enzimas pancreáticas de substituição (12, 25, 40). A doença de Crohn e, mais raramente, a colite ulcerosa, estão descritas em crianças com FQ. No entanto, não parece haver aumento da prevalência de doenças inflamatórias intestinais com o aumento da colonopatia fibrosante (15).

c) Manifestações Hepatobiliares

A doença hepática pode ocorrer em 13 a 25% das crianças com FQ (40). O risco de hepatopatia é maior entre os doentes que apresentam diagnóstico mais precoce e aqueles que têm pior estado clínico (42).

A colestase neonatal está presente em apenas 2% dos doentes com FQ (15).

A esteatose hepática pode ocorrer, possivelmente, causada por malnutrição, má absorção, diabetes ou fármacos (12, 15, 43). A cirrose pode ocorrer devido à retenção de ácidos biliares hepatotóxicos (12). A cirrose biliar, com o tempo, evolui para cirrose macronodular e, eventualmente, é acompanhada de hipertensão portal (15).

A colelitíase é, relativamente, comum em doentes pediátricos e adultos com FQ, apresentando uma incidência de 1 a 10% (15).

d) Estado Nutricional

O estado nutricional está comprometido nos doentes com FQ, devido ao balanço energético negativo (16, 44) resultante das seguintes alterações: metabolismo energético, absorção intestinal e ingestão alimentar (45).



i. Alteração do metabolismo energético

O balanço energético é o maior determinante do estado nutricional. As necessidades calóricas totais são avaliadas, exactamente, por calorimetria indirecta. O gasto energético total (GET) pode ser estimado através do gasto energético em repouso (GER), o qual mostrou ter em conta 60 a 75% do GET (30, 43). O GER está aumentado 7 a 35% em doentes com FQ comparados com valores preditivos (2).

Existe alguma controvérsia se o GET está aumentado em crianças com FQ. Alguns investigadores defendem que o GET de crianças com FQ é semelhante ao de crianças saudáveis, apesar do aumento do GER (20, 21, 45, 46). Isto talvez se deva ao facto dos doentes com FQ terem níveis de actividade física reduzida (43, 47).

Ao invés, outros investigadores defendem que nas crianças com FQ o GET está aumentado devido ao aumento do GER (1, 12, 44), graças a infecções pulmonares de repetição, a inflamação pulmonar, ao esforço respiratório aumentado (12, 21, 47), a má absorção causada por insuficiência pancreática (36, 48) e à mutação do gene CFTR (1). Bines et al, não encontraram nenhuma relação entre o gasto energético e a mutação $\Delta F508$ (46). Assim o aumento das necessidades energéticas reflecte, provavelmente, a progressão da doença pulmonar em vez de um defeito celular específico relacionado com anomalias próprias do gene CFTR (46).

Existe forte correlação entre o dano pulmonar e as necessidades energéticas, reflectindo a complexa interacção entre a inflamação pulmonar, a infecção bacteriana e a malnutrição (1, 47). Os episódios de sépsis recorrente resultam num elevado emagrecimento devido ao aumento da taxa metabólica e

porque o doente pode estar muito ofegante para comer apropriadamente (10). O uso de antibióticos intravenosos diminui, favoravelmente, o GER (21, 47).

O GER aparece aumentado por unidade de massa celular em crianças desnutridas com FQ o que não pode ser, apenas, explicado pela infecção pulmonar (9). Shepherd et al, verificaram que o GER está aumentado por unidade celular de massa metabolicamente activa. O elevado GER nesta doença permanece uma função da massa celular corporal sendo independente do estado nutricional e da doença pulmonar (49).

ii. Alteração da absorção intestinal

As causas intestinais das perdas energéticas incluem insuficiência pancreática exócrina e alteração do metabolismo dos sais biliares (44). A secreção pancreática, intestinal e biliar de bicarbonato está 10% abaixo do normal (14, 49). Na ausência de secreção adequada de bicarbonato pancreático o ácido gástrico no duodeno pode diminuir o pH intestinal até perto do jejuno. O ácido biliar é precipitado em meio ácido e a concentração de ácido biliar duodenal pode descer abaixo da concentração micelar crítica, exacerbando assim os sintomas de má digestão dos lípidos (14, 50).

Existe forte correlação entre a função pancreática residual e a severidade da má absorção dos lípidos (44, 50). A esteatorreia é uma complicação frequente na FQ (14, 50). Os doentes com insuficiência pancreática e esteatorreia têm pior estado nutricional, uma alteração mais rápida da função respiratória e pior prognóstico que os doentes com função pancreática conservada (1). A má digestão devido a insuficiência pancreática exócrina conduz a perdas maciças de lípidos e proteínas (30, 49) e mínimas de hidratos de carbono (51).

A insuficiência pancreática é dependente do genótipo (52), sendo uma constante nos doentes homozigóticos $\Delta F508$. Esta complicação encontra-se em cerca de 72% dos doentes heterozigóticos para a mutação $\Delta F508$, e em apenas 36% dos doentes não portadores desta mutação (49).

iii. Alteração da ingestão alimentar

Os doentes com FQ estão, especialmente, propensos a complicações que podem limitar a ingestão alimentar (2, 50). A ingestão alimentar inadequada deve-se ao desenvolvimento de anorexia, especialmente, em casos de insuficiência respiratória ou associada a vômito devido à tosse crónica e à pressão intratorácica negativa (7, 12, 36, 50, 53). O íleo meconial provoca dor abdominal que é agravada pela alimentação (12, 50). As crianças com FQ apresentam, por vezes, RGE que provoca esofagite o que conduz à diminuição da ingestão alimentar (12, 54). O défice de Na^+ observado nas crianças com FQ pode conduzir a letargia e diminuição da ingestão alimentar (55). A perda de saliva e a alteração do gosto devido a expectoração podem levar mesmo à ausência de alimentação oral (1, 54).

e) Outras Manifestações Clínicas

Os bebés com FQ não tratada, frequentemente, desenvolvem hipoproteinemia, edema, ascite e por vezes anemia severa (54).

A osteopenia e a osteoporose são frequentes nos adolescentes e jovens adultos com FQ (1), já que o défice de vitamina D prejudica a absorção de cálcio (18).

A diabetes secundária a FQ (CFRD) e a intolerância à glicose ocorrem com elevada frequência (12, 43). Estima-se que a CFRD afecte cerca de 25% dos adultos com FQ (56). A etiologia da CFRD é considerada secundária a fibrose pancreática (17).

Na FQ a puberdade está atrasada nos dois sexos (6), assim sendo, pode haver comprometimento do sistema reprodutor masculino e feminino (57). Virtualmente, todos os homens com FQ são inférteis devido a atresia ou a completa ausência dos vasos deferentes (6, 33).

4. Diagnóstico

O diagnóstico de FQ pode ser realizado através do rastreio pré-natal, quando há casos positivos na família; durante o primeiro ano de vida, se houver manifestações precoces, como ileo meconial ou através de rastreio neonatal pelo método da tripsina imunoreactiva ou da medida da diferença de potencial na mucosa nasal (58) e, finalmente, quando há manifestações clínicas da doença (59).

Por ordem de especificidade, o diagnóstico de FQ deveria ser realizado: 1. pelo achado de 2 mutações no gene CFTR; 2. dois testes do suor alterados; 3. presença de pelo menos uma das seguintes manifestações clínicas epidemiológicas: doença pulmonar obstrutiva/supurativa ou sinusal crónica e insuficiência pancreática exócrina (6, 15, 28, 59).

A aplicação do teste molecular genético é, particularmente, interessante enquanto usado para detectar o alelo mutante mais comum, $\Delta F508$, ou para analisar multimutações CFTR (28, 60).

A maioria dos doentes podem ser diagnosticados através do teste do suor (3, 31). O teste do suor apresenta elevada sensibilidade e especificidade (> 95%), baixo custo e não é invasivo (28). A definição tradicional de FQ baseia-se nos níveis de Cl^- no teste do suor $\geq 60 \text{ mEq/l}$ (15). Todavia, as crianças com menos de 3 meses podem ter valores *borderline* entre 40 a 60 mEq/l (15). O teste do suor pode ser realizado com exactidão na maioria das crianças com 2 a 3 semanas de idade. Porém, nem todas as crianças têm quantidade suficiente de suor (> 100 mg) para um teste fidedigno (31) e os doentes com um fenótipo clínico atípico é provável que requeiram testes mais sofisticados (3). O diagnóstico de FQ através do teste do suor apenas pode ser confirmado com 2 testes positivos, realizados em momentos diferentes (28). Verifica-se um atraso no diagnóstico quando é usado o método standard, isto é, a interpretação do teste do suor após o reconhecimento dos sinais e sintomas (60).

O diagnóstico da FQ com base nos sintomas, normalmente, é tardio e difícil de realizar, uma vez que a maioria dos sintomas não são específicos da FQ. Um atraso no diagnóstico está associado a malnutrição, doença pulmonar progressiva e outras complicações (31, 39, 58, 60-62). A idade média do diagnóstico da FQ através da sintomatologia é de 14 meses (39).

Um diagnóstico em idade precoce, entre os 6 e os 36 meses de idade (63), pode ser o resultado da presença de íleo meconial (64), a manifestação mais precoce da FQ (65).

A FQ pode ser identificada antes do nascimento através de rastreio pré-natal. No entanto a maioria das crianças com FQ não é diagnosticada usando este método, uma vez que apresenta pouca sensibilidade (31).

Na maioria dos países não existe legislação específica e critérios de como deve ser feito o rastreio neonatal na FQ (59, 66). Para se introduzir o rastreio neonatal o tratamento deve alterar, benéficamente, o curso natural da doença (67). A justificação nutricional para o uso do rastreio neonatal é o diagnóstico de doentes com FQ que estão em risco nutricional, principalmente, os que apresentam insuficiência pancreática (66). Segundo, Kosciak et al, o benefício do diagnóstico precoce pelo rastreio neonatal pode ser conseguido quando o diagnóstico é acompanhado de terapêutica preventiva, recorrendo a PERT, a esquema alimentar estruturado e a suplementos de vitaminas lipossolúveis (62). O rastreio neonatal não tem impacto positivo na qualidade de vida (função física e psicológica, sintomas e relacionamento social) dos doentes com FQ (68), mas tem benefícios cognitivos (69), e talvez garanta que os problemas de má absorção sejam agressivamente tratados durante a infância (18). O rastreio neonatal pode ter efeitos psicológicos negativos nas famílias dos recém nascidos, uma vez que o resultado pode ser falso positivo e gerar ansiedade (59, 66). Vários estudos demonstram benefícios nutricionais em realizar o rastreio neonatal (61, 62, 69). Apesar de já ser realizado em alguns países, ainda não é feito por rotina (3, 15).

5. Avaliação do Estado Nutricional

O crescimento e o estado nutricional devem ser, especialmente, vigiados em três momentos chave da vida, que são: 1. os primeiros 12 meses após o diagnóstico; 2. do nascimento até aos 12 meses (bebés diagnosticados através do rastreio neonatal) ou do nascimento até ao período normal de crescimento e 3.

durante o crescimento pubertário (rapazes: 12 a 18 anos; raparigas: 9 a 16 anos) (1, 25).

A avaliação nutricional é feita com base em critérios clínicos, bioquímicos e estimativa do balanço energético (1, 43).

Os critérios clínicos incluem o peso e a estatura em função da idade, a composição corporal, a curva de crescimento em crianças e o estado pubertário na adolescência (1, 25). As medições do peso e da estatura devem realizar-se em todas as avaliações do doente (24). Os percentis, como o percentil peso-idade, altura-idade ou o percentil de peso corporal ideal são predictores a curto prazo (2 a 5 anos) da mortalidade em doentes com FQ (63). No entanto, o z-score para o peso e altura é, normalmente, o método escolhido para expressar as medições antropométricas em crianças (24). Groeneweg et al, verificaram que os z-scores para peso e altura e o Índice de Massa Corporal (IMC) não são fiáveis para detectar malnutrição em crianças com FQ (70).

A *Cystic Fibrosis Foundation Nutrition Consensus Committee* recomenda o uso da percentagem de peso corporal ideal (25, 71), já que é uma medida simples e barata, que em adição com a percentagem de volume expiratório forçado em um segundo (% FEV1), fornece uma predição correcta e independente do prognóstico do doente com FQ (10).

A avaliação da composição corporal é feita por antropometria (pregas cutâneas e perímetro braquial) (1, 15, 25) ou por métodos mais robustos, como o método da água duplamente marcada e impedância bioelétrica, que indicam a depleção de massa não gorda (24, 45, 70, 72). As medidas antropométricas têm pouca sensibilidade para detectar deficiências nutricionais (24). A medição do potássio corporal total (TBK) é a avaliação mais adequada nesta população, uma

vez que fornece uma medida da massa celular corporal que é independente da mudança de fluido extracelular (73). É possível que a absorciometria de raio x de dupla radiação (DEXA) seja um instrumento valioso para estudar a densidade mineral óssea nos doentes com FQ. Porém, não é usado devido ao seu elevado custo (8, 24). A hidrodensitometria, usualmente, referida como o método óptimo para medir a composição corporal em adultos saudáveis, pode não ser fidedigno em crianças com FQ (72).

Parâmetros biológicos, como a avaliação do estado proteico através do doseamento da proteína ligada ao retinol (RBP), pré-albumina e albumina fazem parte do balanço nutricional. A avaliação do estado em vitaminas lipossolúveis assenta no doseamento de α -tocoferol para a vitamina E, de 25-hidroxicolecalciferol para a vitamina D e de factores de coagulação para a vitamina K. O estado em minerais e oligoelementos é avaliado pelo doseamento plasmático de zinco e de ferro plasmático. A avaliação do estado em ácidos gordos essenciais (AGE) pode ser avaliada por cromatografia dos ácidos gordos (AG) nos fosfolipídeos plasmáticos (1).

As necessidades energéticas são estimadas através da recordação da ingestão alimentar durante 3 a 5 dias (1, 15). Também, são avaliadas as perdas fecais, as perturbações digestivas e a frequência e características das fezes, a fim de verificar a dose de enzimas pancreáticas de substituição (1). Nos doentes com atraso significativo de crescimento que não respondam ao tratamento alimentar hipercalórico é realizada calorimetria indirecta para ajudar a definir as necessidades nutricionais (15).

A detecção precoce do atraso de crescimento permite uma apropriada intervenção e reabilitação. As deficiências nutricionais na FQ variam desde

depleção moderada das reservas de gordura a franca malnutrição proteica (15). A frequência de malnutrição na FQ varia de 10 a 60% em função do país e da idade de diagnóstico (1).

O crescimento e o estado nutricional devem ser monitorizados de 3 em 3 meses e é recomendada vigilância do crescimento e da composição corporal das crianças com FQ usando protocolos, equipamento adequado e observadores treinados para cedo reconhecer e tratar o atraso de crescimento verificado nestes doentes (72).

6. Carências e Desequilíbrios Nutricionais

A grande maioria dos doentes com FQ está em risco nutricional (43). Os défices de vitaminas lipossolúveis, de AGE e de minerais e oligoelementos têm consequências sobre a reparação pulmonar, a força dos músculos respiratórios, a síntese de citocinas, o consumo de oxigénio e o efeito antioxidante (1).

a) Proteínas

O balanço energético negativo, observado nos doentes com FQ, tem efeito adverso no metabolismo proteico (56). Nos doentes com FQ há um aumento marcado do catabolismo proteico no músculo, já que a síntese proteica pode estar diminuída durante uma exacerbação de infecção pulmonar aguda (22).

b) Lípidos

A modificação no perfil de AG observados nos doentes com FQ pode ser devida a vários factores que são: redução da ingestão (má absorção ou dieta inadequada); alteração da actividade da dessaturase ou da lipase; aumento do

metabolismo dos AGE em doentes desnutridos; aumento da síntese de mediadores inflamatórios; alteração da proteína CFTR que modifica a utilização de AGE em células epiteliais e a oxidação de ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) (12).

Figuroa et al, verificaram que a maioria dos doentes com FQ apresenta uma elevada concentração de triglicérides e baixa de colesterol. Especularam que a hipertrigliceridemia possa estar relacionada com a inflamação, já que os doentes com FQ apresentam inflamação crónica exacerbada por períodos frequentes de infecção aguda. Nenhum genótipo específico foi encontrado associado com anormalidades lipídicas no presente estudo (74). Scambi et al, especularam que a mudança na composição lipídica dos doentes com FQ possa ser mediada por um aumento da biodisponibilidade de metionina, a qual é dependente do 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) (75).

Os doentes com FQ têm risco elevado de terem níveis baixos de AGE, o qual, por vezes, é considerado um défice (2, 54, 74). A deficiência de AGE e a hipocolesterolemia parecem estar relacionados com a malnutrição proteico-energética (74).

i. Ácidos Gordos Essenciais

A deficiência de AGE é comum nos doentes com FQ (14, 25, 37) mas, geralmente, não causa sintomas, excepto em doentes com défices severos, nos quais as manifestações dermatológicas são proeminentes (25, 52, 55).

A prevalência da deficiência de AGE depende da idade do doente, do tratamento dietético e da PERT (12). A deficiência em AGE é mais marcada na infância (14, 54) e verifica-se sobretudo na fracção éster de colesterol (14).

A alteração do perfil de AGE manifesta-se, comumente, por um déficit de ácido linoleico (AL), de ácido docosahexanóico (DHA) (37, 43) e de ácido araquidónico (AA) (14, 76) e um aumento dos níveis de ácido eicosatrienóico (43).

A malnutrição é, frequentemente, associada com o déficit de AGE (25). No entanto, o perfil alterado de AGE também se verifica em doentes bem nutridos e com função pancreática conservada (25, 37, 43, 74), o que sugere um defeito na regulação do metabolismo de AGE (12, 32). Os níveis baixos de DHA em crianças com FQ podem ser explicados pela alteração do metabolismo da metionina e dos fosfolípidos (75). O atraso de crescimento observado nas crianças com íleo meconial pode ser atribuído aos níveis alterados de AGE (65).

Bandali et al, verificaram que o déficit de AGE não reflecte a sua ingestão (32). Todavia, Peretti et al, verificaram que os níveis de AGE dependem, inteiramente, da adequada ingestão alimentar e absorção, uma vez que as células não conseguem sintetizar de novo AGE, eficientemente (14).

Foi sugerido que os defeitos genéticos mais graves estivessem associados com o aumento do metabolismo dos AGE (12, 52). A mutação $\Delta F508$ pode estar relacionada com o aumento das necessidades energéticas e pode contribuir para o déficit de AGE se a ingestão energética não for suficiente (52).

O déficit de AGE não resulta do aumento da peroxidação lipídica ou déficit de zinco (52). No entanto, com o aumento da β -oxidação dos PUFAs o plasma e o tecido lipídico de alguns doentes tendem a ter níveis baixos dos precursores de AGE (2, 7).

c) Vitaminas Lipossolúveis

Os indivíduos com FQ apresentam risco elevado de terem défices de vitaminas lipossolúveis (77), mesmo quando suplementados com polivitamínicos (15). As crianças com insuficiência pancreática (15, 62, 78), doença hepatobiliar ou ambas (77) são as que estão em maior risco. As vitaminas A e E são a maior preocupação, particularmente, em doentes com patologia hepática. A vitamina D é um problema nas regiões com baixa exposição solar. Também se pode verificar um défice de vitamina K em crianças e adultos (15).

i. Vitamina A

Défices de vitamina A estão presente em, aproximadamente, 50% dos doentes avaliados à nascença (1). Estes défices são, primeiramente, relacionados com a má digestão dos lípidos devido a insuficiência pancreática, sendo também possível que defeitos genéticos estejam envolvidos no seu metabolismo envolvendo a sua absorção no intestino delgado e mobilização do fígado (79).

Os baixos níveis séricos de retinol e RBP são devidos a exacerbações pulmonares agudas que resultam de síntese hepática reduzida e libertação associada a proteínas de fase aguda ou a perdas urinárias durante sérias infecções (12, 79). Níveis baixos de β -caroteno são observados em, praticamente, todos os doentes com insuficiência pancreática (12, 25, 43).

Os baixos níveis de vitamina A estão associados com malnutrição e dano da função pulmonar (43), uma vez que há depressão da resposta imunitária (2, 12, 79).

ii. Vitamina D

O déficit de vitamina D é, raramente, observado em crianças com FQ, sendo mais comum em indivíduos mais velhos, sedentários, com exposição solar inadequada ou doença hepática colestática avançada (12, 43).

Um quarto das crianças diagnosticadas pelo rastreio neonatal apresentam baixa concentração sérica de 25-OH-colecalciferol no terceiro mês de vida e antes do início de qualquer tratamento. Isto pode ser explicado pelos baixos níveis séricos de vitamina D ligada a proteínas em doentes homozigóticos, sugerindo que a hipovitaminose de vitamina D é, principalmente, um problema de transporte (2).

iii. Vitamina E

A deficiência de vitamina E começa logo após o nascimento nas crianças que manifestam insuficiência pancreática (43, 69), mas os sintomas clínicos são raros (2). Défices de vitamina E estão presentes em 40% dos doentes avaliados ao nascimento (1) e mostraram piorar com a idade (12).

Durante a infância é necessária uma nutrição adequada para se conseguir um adequado desenvolvimento cerebral (62). Os níveis baixos de vitamina E podem causar anemia hemolítica (2, 69) e afectar o neurodesenvolvimento e a função cognitiva das crianças com FQ (62, 69).

O déficit de vitamina E é de extrema importância, uma vez que o α -tocoferol tem actividade antioxidante e o stress oxidativo está aumentado nos doentes com FQ devido a inflamação respiratória crónica (2, 12, 43, 80).

iv. Vitamina K

O défice de vitamina K é comum em doentes com insuficiência pancreática e sem PERT (2, 77, 81). A deficiência de vitamina K resulta da má absorção intestinal devido a insuficiência pancreática e deficiência de sais biliares (77, 82, 83). Outros factores de risco incluem doença hepática, terapia crónica com antibióticos (12, 77, 82), recessão intestinal e ingestão alimentar inadequada (81).

d) Vitaminas Hidrossolúveis

Alguns doentes com insuficiência pancreática verificam absorção anormal de vitamina B₁₂, no entanto as enzimas pancreáticas de substituição promovem a sua absorção (84).

Na FQ pode verificar-se um défice de riboflavina como resultado do aumento das necessidades energéticas. Os doentes em maior risco são os que se apresentam em fases mais avançadas da doença com infecções agudas recorrentes, quando estão em fases de crescimento rápido ou com doença hepática (84).

Na FQ, por vezes, verifica-se uma deficiência de vitamina C, provavelmente, devido ao facto da vitamina C ajudar na regeneração da vitamina E (12). As concentrações plasmáticas de vitamina C estão inversamente relacionadas com a idade e diferentes índices de inflamação dos doentes com FQ (2).

e) Minerais e Oligoelementos

O Na⁺ e o Cl⁻ são os iões mais importantes no fluido extracelular. Os recém-nascidos e as crianças com FQ podem perder sal na forma de cloreto de sódio (NaCl), especialmente, em ambientes quentes, episódios de febre e diarreia

(2, 12, 15). A alcalose hipoclorídrica e a desidratação podem ser o modo de apresentação em alguns doentes (15).



O potássio é o catião intracelular mais importante. As suas perdas pelo suor são baixas (2).

As crianças com FQ e que apresentam baixo peso corporal estão em risco de desenvolver deficiência nutricional de fósforo (2).

A biodisponibilidade do cálcio pode estar diminuída na FQ devido à má absorção lipídica provocada pela insuficiência pancreática. O cálcio pode formar micelas insolúveis com a gordura alimentar e limitar a sua absorção (2, 19). Schulze et al, observaram uma associação positiva entre a percentagem de gordura fecal e a percentagem de absorção de cálcio, o que sugere uma relação entre o grau de patologia intestinal e a percentagem de absorção de cálcio (19).

A absorção de magnésio está alterada nos doentes com insuficiência pancreática e está associada com a absorção de cálcio e fósforo (2). A deficiência de magnésio foi observada em doentes tratados com aminoglicosídeos (2, 12).

O défice de ferro é comum na FQ e é causado por ingestão alimentar inadequada, má absorção, infecção pulmonar crónica e perdas sanguíneas (2, 7, 12, 43).

Os indivíduos com FQ e malnutrição grave a moderada apresentam baixos níveis de zinco (12, 43). Uma deficiência sub-clínica de zinco pode ocorrer devido à má absorção que é causada pela formação de complexos de zinco com lípidos e fósforo. A manutenção da homeostase do zinco é dependente da função do tracto gastrointestinal. Assim, pode ser que a gordura não absorvida represente um factor intraluminal que, especificamente, interfere com a reabsorção de zinco endógeno em bebés e crianças com FQ e atraso de crescimento (85). Akanli et al, encontraram uma proporção de doentes com FQ que têm níveis de zinco mais baixos nos eritrócitos que no plasma (86). Uma erupção cutânea nas crianças com FQ pode estar associada a malnutrição proteico-energética e evoca uma carência em zinco (87).

Na FQ os níveis de selénio parecem estar alterados (2, 43). As preparações de enzimas pancreáticas de substituição contêm 0,5 a 1,6 µg selénio/g e este aumento é suficiente para afectar a actividade da peroxidase glutationa (2) que é o melhor indicador dos níveis de selénio (2, 43).

f) Antioxidantes

Os indivíduos com FQ têm protecção antioxidante reduzida devido a um aumento da produção de radicais livres, em parte devido à patologia infecciosa da doença que predispõe os indivíduos a stress oxidativo (12, 88).

Apesar da PERT, por vezes, ocorre esteatorreia residual, resultando em má absorção de antioxidantes lipossolúveis, nomeadamente, vitamina E e β-caroteno (78, 89). Os doentes com a mutação CFTR talvez tenham um aumento das citocinas pró-inflamatórias (89). A mutação CFTR altera o transporte da

peroxidase glutaciona através das membranas das células epiteliais. Os níveis plasmáticos e teciduais de antioxidantes são mais baixos em doentes mais velhos (78).

7. Tratamento

O aumento da sobrevivência na FQ foi atribuído a inúmeros factores, incluindo: diagnóstico precoce; fisioterapia agressiva; tratamento com antibióticos; desenvolvimento de centros especializados em FQ (20); PERT e suporte nutricional (48).

a) Tratamento Pulmonar

O tratamento precoce da doença pulmonar está associado a um melhor estado nutricional e da função pulmonar (38).

A doença pulmonar na FQ é caracterizada pela inflamação respiratória mediada por neutrófilos. Para reduzir a inflamação usam-se terapêuticas anti-inflamatórias, como esteróides, fármacos anti-inflamatórios não esteróides e macrólidos (23).

Os doentes com FQ recebem tratamento com antibióticos (orais, inalados ou intravenosos) para tratar as exacerbações pulmonares, caracterizadas por aumento da tosse e produção de muco. A fisioterapia, a inalação de mucolíticos nebulizadores e o exercício também fazem parte do tratamento (5, 27). Os broncodilatadores podem melhorar o *clearance* mucociliar e a resistência das vias aéreas (28).

A DNase humana recombinante, a tobramicina inalada e a azitromicina diminuem a progressão do dano pulmonar e/ou tratam infecções bacterianas pulmonares (31).

A terapia genética abarca a inserção de ácido desoxirribonucleio (ADN) codificado pela proteína CFTR nas células respiratórias, a qual, potencialmente, corrige as anomalias causadas pela proteína defectiva (23, 29). Terapêuticas como o tratamento com *stem-cell*, a reparação de proteínas e mutações CFTR e a correcção do transporte de iões são também promissores no tratamento da FQ (23). Nguyen et al, mostraram que o 2,2-dimetil-butilato e o ácido α -metilhidrocínamico poderão corrigir o defeito da mutação $\Delta F508$ (90).

O transplante de pulmão ou pulmão e coração não são curativos, mas podem aumentar a sobrevida (10, 29, 91) e melhorar o IMC (91) nos doentes em fase terminal (92). O transplante de fígado é um tratamento aceitável em crianças com FQ e hipertensão portal (93).

b) Terapêutica com enzimas pancreáticas de substituição

Todos os doentes com insuficiência pancreática recebem PERT (12) que deve iniciar-se aquando do diagnóstico de insuficiência pancreática (25, 33, 51). As doses das enzimas pancreáticas de substituição são administradas de acordo com a quantidade de gordura da dieta ingerida (7, 12, 51) de forma a diminuir a esteatorreia (1, 7).

As enzimas pancreáticas de substituição estão disponíveis em pó, comprimidos e cápsulas revestidas ou não (1, 12, 15, 43). As preparações em comprimidos e cápsulas revestidas são preferíveis ao pó, já que o revestimento ácido entérico resistente previne a inactivação das enzimas pelo ambiente ácido

do estômago (25). Todavia, um antiácido pode ser dado para preservar alguma actividade enzimática das preparações em pó (51).

As enzimas pancreáticas de substituição devem ser tomadas no início da refeição (1, 7). Quando as refeições se prolongam, como no *buffet* de uma festa, as enzimas podem ser mais efectivas se distribuídas ao longo da refeição. A adequação da PERT deve ser avaliada, subjectivamente, pelo seguimento dos parâmetros de crescimento e por uma amostra de fezes (54).

Nos bebés e crianças é recomendado que o tratamento seja iniciado com uma preparação de enzimas standard (51). Nas crianças sugere-se que preparações de minimicrosferas ou microsferas sejam usadas e a terapêutica deve iniciar-se com uma dose diária de 400 a 800 UI de lipase/g de gordura da dieta por 120 ml de fórmula láctea ou leite materno (7, 25, 51, 54). Idealmente a dose deve ser dividida entre o início, meio e fim da mamada. O momento de administração e a dose deve ser ajustada de acordo com os sinais e sintomas do bebé. Quando a alimentação sólida é introduzida, a dose enzimática também é dada de acordo com a ingestão de gordura. O objectivo é ter ingestão de lipase abaixo de 10000 UI de lipase/kg peso corporal/dia. Para crianças e adultos mais velhos é sugerido como dose inicial 10000-20000 UI de lipase/refeição (51). Muitos factores afectam a actividade enzimática. Assim, a dose necessária pode variar entre 500 a 40000 UI de lipase/g de gordura (7, 51). A dose é aumentada, gradualmente, até os sintomas estarem controlados (7, 33, 51).

As cápsulas devem ser ingeridas tão cedo quanto possível, muitas crianças começam por volta dos 3-4anos. Se se removem as microsferas da cápsula, estas não devem ser misturadas com os alimentos, mas sim com uma pequena

quantidade de fluido (7, 94) rapidamente engolido com a ajuda de uma colher, no início da refeição (54).

A PERT também deve ser usada com a nutrição entérica, quer esta seja polimérica ou oligomérica (7, 51). As enzimas não podem ser colocadas nas sondas nasogástrica e de gastrostomia. Se o doente está inconsciente e não é capaz de ingerir as enzimas oralmente é possível dar-lhe preparações enzimáticas em pó. As enzimas devem ser misturadas com líquidos e descarregadas no tubo com cada bolus alimentar, ou a cada 3 a 4 horas se o doente está em alimentação contínua (51).

A PERT tem como objectivo controlar a esteatorreia e a dose não deve exceder as 6000 UI de lipase/kg/refeição por períodos superiores a 6 meses (2, 15), ou devem ser inferiores a 2500 UI de lipase/kg/refeição, ou menos que 4000 UI de lipase/g gordura/dia (25, 51) para evitar o desenvolvimento de colonopatia fibrosante. A Hiperuricemia e a hiperuricosúria raramente ocorrem com as enzimas em microsféricas. Feridas na boca podem ocorrer com preparações de libertação rápida ou microsféricas ácido resistentes quando são mastigadas ou resistem na boca (12). A irritação perianal pode resultar da passagem de enzimas proteolíticas activas nas fezes se o trânsito intestinal é rápido ou a dose enzimática excessiva. As reacções imunológicas estão relacionadas com a origem porcina das enzimas pancreáticas. As reacções alérgicas gastrointestinais agudas e crónicas podem ocorrer e devem ser consideradas quando o controlo dos sintomas oferece dificuldades. As reacções alérgicas gerais podem ocorrer em pessoas às quais são administradas enzimas de libertação rápida. Em doentes com má absorção de lípidos não controlada, um aumento rápido na dose enzimática pode causar obstipação e dor abdominal (7, 25, 51).

c) Suporte Nutricional

A nutrição é fundamental no tratamento da FQ, uma vez que vários estudos enfatizam a relação entre malnutrição e um prognóstico desfavorável (12, 27, 48, 54). Verifica-se uma estreita correlação entre crescimento, estado nutricional, função pulmonar e sobrevida (22, 24, 95). Todavia, esta correlação não é uma relação de causa-efeito (63).



Sharma et al, mostraram que o emagrecimento é um importante preditor da sobrevivência nos doentes com FQ, independentemente, da função pulmonar e da tensão arterial (10). O declínio do estado nutricional e da função pulmonar sugere um ciclo vicioso. A perda de peso, inicialmente, ocorre através da perda de tecido adiposo mas, eventualmente, causa perda de tecido muscular, tal como os músculos respiratórios, assim, a tosse torna-se defectiva e o muco não é removido, piorando a infecção. É de extrema importância otimizar o crescimento e o estado nutricional em crianças com FQ, mesmo em crianças com sintomas pulmonares moderados (96).

Os objectivos do tratamento nutricional são conseguir e manter um crescimento e nutrição adequados para a idade (13, 25), prevenir défices nutricionais (43) e melhorar a função pulmonar (97).

A ingestão alimentar óptima é uma das componentes essenciais do cuidado nutricional nos doentes com FQ, essencialmente, na presença de insuficiência pancreática (25). Existem várias intervenções disponíveis para aumentar a ingestão alimentar e, conseqüentemente, melhorar o estado nutricional das crianças com FQ. Essas intervenções incluem aconselhamento alimentar sobre como aumentar o conteúdo nutricional da dieta, providenciar suplementos proteico – energéticos e se necessário alimentação através de

sondas (26). Os programas nutricionais mais bem sucedidos incorporam, também, aspectos fisiológicos e psicológicos (27).

A avaliação periódica do peso é um guia útil para avaliar a adequação da ingestão alimentar e a adesão à PERT (7). É, geralmente, aceite que a taxa de crescimento normal pode ser conseguida em doentes com acesso ao suporte nutricional adequado, o qual inclui PERT, dieta hipercalórica/hiperlipídica e suplementação em nutrientes essenciais, como AGE e vitaminas lipossolúveis (12). Uma prevenção e intervenção precoce combatem com sucesso o desequilíbrio nutricional (25, 97).

i. Alimentação Oral

As necessidades energéticas devem ser adaptadas às necessidades do doente (54). Não existe um método perfeito para estimar as necessidades calóricas dos doentes com FQ. Assim, a ingestão energética deve ser estimada com base no ganho de peso e nas reservas de gordura (25).

As crianças que não apresentam sinais de malnutrição ou outros sinais susceptíveis de aumentar as necessidades energéticas ou de limitar a ingestão alimentar apenas necessitam de um controlo do aporte alimentar, da correcção da insuficiência pancreática, se presente, e da suplementação em nutrientes específicos (1).

A má absorção verificada, na maioria, dos doentes com FQ conduz a perdas energéticas inferiores a 20% (13, 61) que quando consideradas em conjunto com o aumento do GER provoca um aumento das necessidades de 120 a 150% da dose diária recomendada (RDA) para a idade (7, 16, 44, 61, 98-100). Assim, para cumprir o aumento das necessidades energéticas é recomendada

uma dieta com 35 a 40% das calorias provenientes de lípidos (7, 50, 61, 95, 100). Uma dieta hiperlipídica é benéfica no tratamento da FQ, porém, é insuficiente para atingir as recomendações energéticas (16, 98). Os óleos vegetais como os de linho, canola, soja e peixes de água salgada são ricos em AL, assim sendo devem ser recomendados (2). O óleo de milho também é uma boa fonte de AGE (7). Alimentos como leite-creme, queijo gordo, carne, ovos e margarina ou manteiga são encorajados para atingir as RDAs (12). Uma dieta hiperlipídica pode aumentar a susceptibilidade para o stress oxidativo. Todavia, um aumento dos níveis de AG está relacionado com melhor função pulmonar (88).

Existem poucos estudos sobre o aumento óptimo de proteínas em doentes pediátricos com FQ. No momento do diagnóstico, normalmente, verifica-se um défice proteico grave, a recomendação actual para doentes pediátricos é de 1 a 1,5 g/kg/dia. Geukers et al, sugeriram que nos doentes com FQ e atraso de crescimento a síntese proteica e a retenção de azoto pode ser, significativamente, aumentada por uma dieta hiperproteica com 5 g de proteínas/kg/dia (61). O leite gordo pode ser usado para aumentar a ingestão diária total de proteínas e calorias e promover o ganho de peso (26).

Um potencial problema na FQ é a ingestão de fibra. A ingestão de fibra é recomendada em doentes obstipados (50). Nos doentes com dor abdominal uma ingestão de fibra de 30 g/dia com ingestão adicional de água pode reduzir os sintomas abdominais, melhorar o apetite e a ingestão alimentar (2). No entanto, uma dieta rica em fibra pode ser pobre em energia e exacerbar o íleo meconial. Assim sendo, a dieta rica em fibra deve ser evitada (50, 51).

Nos bebés com FQ o aleitamento materno é recomendado até que seja possível (1, 2, 7, 54) devido ao elevado conteúdo em lipase (7, 43) e DHA (25). Se o bebé não pode ser amamentado podem usar-se fórmulas lácteas para lactentes (43). Em casos de desconforto abdominal ou diarreia, apesar da PERT, pode utilizar-se um hidrolisado de proteínas enriquecido em triglicérides de cadeia média (TCM) (1, 7).

A diversificação alimentar inicia-se por volta dos 4 a 6 meses como nas crianças saudáveis e obedece aos mesmos requisitos (1, 2, 7). As papas devem ser preparadas com uma fórmula láctea ou leite materno, não com água ou sumo (25). A concentração alimentar deve ser adaptado para atingir uma velocidade de ganho de peso e crescimento normais, sendo frequentemente necessárias concentrações maiores que nas crianças saudáveis (2). Se o lactente não prospera, alimentos ricos em gordura, como margarinas vegetais ou óleo de coco, podem ser usados com ajuste adequado da PERT (2, 7).

Marín et al, concluíram que as necessidades energéticas das crianças com FQ são semelhantes às necessidades energéticas de crianças saudáveis (45). Alguns doentes com FQ apresentam excesso de peso e obesidade, assim sendo é necessário rever as recomendações nutricionais para estes doentes (45, 101).

Nos doentes com CFRD, tal como nos outros doentes com FQ, desde que haja malnutrição, a restrição calórica nunca é apropriada. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser controlados pelo ajuste das doses de insulina à ingestão

calórica do doente (102). O tratamento da CFRD tem como objectivo controlar os sintomas da diabetes e prevenir as suas complicações (103).



Apesar dos profissionais de saúde enfatizarem a importância de uma dieta hiperlipídica, os pais tendem a não implementar esta dieta até os seus filhos começarem a perder peso. Nalguns casos, apesar do esforço dos pais, as crianças podem recusar cumprir a dieta. Assim, devem ser tidos em conta os alimentos preferidos das crianças aquando da prescrição do plano alimentar (95). Os factores fisiológicos, ambientais e comportamentais podem interferir na adesão ao plano alimentar (16). Powers et al, verificaram que apenas 11% das crianças e adolescentes com FQ consumiam as RDAs para a energia e 34% dessa energia era proveniente de lípidos (100). Num outro estudo apenas 12 a 16% das crianças com FQ recebiam as RDAs mínimas para a energia (104). Estes achados sublinham a importância de otimizar a ingestão alimentar em crianças com FQ. Os problemas comportamentais às refeições contribuem para a fraca adesão às recomendações nutricionais. Estes problemas incluem pouco apetite, conversar em vez de comer, cuspir os alimentos, neofobia e preferência para beber em vez de comer (104). Os factores ambientais, como o modo da criança se alimentar, podem contribuir para a adesão familiar às recomendações nutricionais (100). As crianças com baixo peso podem receber maior pressão por parte dos pais para se alimentarem, as quais por seu lado, podem oferecer maior resistência ao consumo da refeição e conduzir a uma maior duração do tempo da refeição e diminuição da ingestão alimentar (100, 104). Estes resultados sublinham a importância da necessidade de intervenção em famílias de crianças e adolescentes com risco elevado de malnutrição, a qual pode acelerar o declínio

do estado pulmonar (100). Os doentes com FQ e a sua família beneficiarão de educação alimentar logo no momento do diagnóstico e esta deve ser continuada como parte de uma intervenção terapêutica de rotina, de modo a incentivar a ingestão calórica recomendada (22, 100). Os pais das crianças com FQ devem aprender estratégias comportamentais de modo a limitar os comportamentos problemáticos dos seus filhos e a duração do tempo das refeições (100, 105). As estratégias comportamentais envolvem o aumento gradual de calorias através do trabalho contínuo numa refeição, munir os pais com alternativas para quando a criança come devagar ou negociar o que ela terá que comer e identificar a recompensa apropriada para quando a criança come a refeição completa (25).

ii. Suplementos Proteico – Energéticos

Os suplementos orais proteico – energéticos são, extensamente, prescritos na FQ, já que não é um método invasivo, melhora o estado nutricional e, geralmente, o prognóstico das crianças com FQ (27, 50, 98, 106).

A suplementação é recomendada em crianças com índice de peso/altura abaixo de 85% do peso corporal ideal (95), não sendo necessários em crianças com o apetite conservado (7). A realização da história alimentar ou do diário alimentar, talvez forneça uma ideia se as calorias provenientes dos alimentos são as necessárias antes de recorrer ao uso de suplementos (7). Os suplementos devem ser usados temporariamente de modo a permitir que o peso perdido de forma aguda possa ser recuperado (7, 98).

Os suplementos podem iniciar-se após os 4 meses de idade se houver um aumento das necessidades energéticas e se a criança não ficar saciada com o leite materno ou fórmula láctea (7). As fórmulas para lactentes podem ser

suplementadas com conteúdo total de hidratos de carbono de 10-12 g/100 ml e de lípidos totais de 5 g/100 ml, a qual consegue atingir uma densidade energética de, aproximadamente, 1 kcal/ml (2, 54). Os produtos dietéticos específicos para lactentes podem ser usados mas são menos flexíveis e mais dispendiosos (2). Nos bebés alimentados com alimentos sólidos que não conseguem atingir a taxa de crescimento esperada, deve adicionar-se à papa cerealífera polímeros de glicose e/ou gordura como óleo vegetal e MCToil (12, 25, 54, 60, 97). As famílias das crianças com FQ necessitam maximizar as escolhas alimentares mais densas em calorias, bem como em nutrientes, devendo aprender estratégias para suplementar alimentos pouco calóricos com aditivos ricos em calorias (99).

Os suplementos ricos apenas em calorias não são, frequentemente, recomendados a crianças desnutridas, uma vez que estas também requerem suplementos ricos em proteínas e em outros nutrientes, juntamente com as calorias (26).

Existem vários suplementos nutricionais disponíveis no mercado. A palatabilidade, o volume e a composição determinam a sua escolha. As crianças com 1 a 5 anos de idade têm disponíveis produtos comerciais específicos, os suplementos standards para adultos são apropriados para crianças acima dos 5 anos de idade (2). A escolha de um suplemento é, frequentemente, determinada pela preferência do sabor do doente para se obter a máxima adesão (2, 106). É importante nos doentes suplementados durante longos períodos de tempo rever a suplementação para que o cansaço do flavour e o não cumprimento sejam prevenidos e oferecidos produtos e sugestões alternativas (26, 98, 106).

O valor clínico dos suplementos é controverso, uma vez que se suspeita que alteram a ingestão alimentar regular e por conseguinte, fracassam em

aumentar a ingestão calórica total (26, 43, 55, 98, 107, 108). Assim, os suplementos devem ser dados após as refeições ou antes de o doente ir dormir para assegurar que o apetite para a alimentação normal é conservado (2, 7). Poustie et al, verificaram que os suplementos calórico – energéticos prescritos há mais de 1 ano, comparados com a dieta recomendada isolada, não resultam em mudanças clínicas importantes no IMC ou outros factores nutricionais nas crianças com FQ (98). Nos bebés em que são introduzidos suplementos alimentares é importante que as famílias compreendam que os doentes com FQ devem ingerir uma dieta equilibrada com um conteúdo moderado ou elevado de proteínas e lípidos (25).

Os suplementos podem causar sintomas como a diarreia, o vómito e a intolerância à glicose (26) e têm o problema de serem muito dispendiosos (26, 98).

iii. Suplementação em Ácidos Gordos Essenciais

A suplementação em PUFAs é recomendada na FQ para restaurar os níveis de AGE (12). Os PUFAs-w3 têm particular interesse devido às suas propriedades anti-inflamatórias (7, 48). A suplementação intravenosa ou oral em PUFAs-w3 aumenta a incorporação de ácido eicosopentanóico (EPA) e DHA no plasma, nos eritrócitos e nas membranas plaquetárias. A suplementação oral com PUFAs-w6 aumenta os níveis de AA no plasma e nas membranas eritrocitárias (14).

Steinkamp et al, observaram que os suplementos energéticos ricos em AL melhoram o peso corporal e o estado em AGE (55). Panchaud et al, evidenciaram que os PUFAs-w3, em particular o EPA, são incorporados nos neutrófilos após 6

meses de suplementação alimentar com EPA, DHA, ácido γ -glutâmico (GLA) e ácido estearidónico (STA). Esta modificação membranar é capaz de diminuir a razão de produção leucotrienos B₄/B₅ de acordo com o aumento dos níveis de EPA. Assim, este estudo sugere que a ingestão de PUFA-w3 pode modular o processo inflamatório que ocorre nas vias respiratórias dos doentes com FQ (5).

Lloyd-Still et al, verificaram que uma fonte de DHA pode ser absorvida em doentes com FQ após suplementação alimentar com 50 mg de DHA/kg de peso corporal/dia durante 6 meses (109).

iv. Suplementação em Vitaminas Lipossolúveis

As evidências clínicas de défices vitamínicos são raras e não há uniformidade nos objectivos da suplementação. O Consenso Europeu de FQ em 2002 é a favor da substituição profilática de vitaminas, para as quais baixos níveis ou défices estejam descritos. A dose inicial proposta é, usualmente, a adequada para normalizar as concentrações sanguíneas na maioria dos doentes com FQ (2) e devem ser ajustadas de acordo com a bioquímica do doente (2, 54). As doses standards dos suplementos de vitaminas lipossolúveis não corrigem os défices de cerca de metade dos doentes suplementados (15).

As combinações de vitaminas lipossolúveis contêm quantidades adequadas de vitaminas A e E para atingir níveis bioquímicos normais na maioria dos doentes. A adesão às combinações de vitaminas lipossolúveis pode melhorar, já que o número de fármacos ingeridos diariamente diminui (81).

Os níveis séricos de vitamina A devem estar dentro do intervalo normal, isto pode ser conseguido com doses diárias de 4000 a 10000 UI de preparação lipossolúvel (2). Se os níveis plasmáticos de vitamina A continuam baixos, apesar

da suplementação, devem considerar-se níveis de suplementação mais elevados de acordo com a obediência do doente ao tratamento e devem verificar-se os níveis de RBP e zinco (2, 43). Uma dose de suplementos vitamínicos é tomada ao pequeno-almoço e com as enzimas pancreáticas da manhã (54). A nível de toxicidade, a suplementação de vitamina A não deve exceder as 20000 UI se a RBP estiver baixa (2). Nos doentes com insuficiência pancreática uma dose diária de 0,5-1 mg β -caroteno/kg corrige as concentrações de β -caroteno no plasma e nas lipoproteínas (2, 43).

Os doentes com FQ para conseguirem níveis sanguíneos de vitamina D dentro dos valores normais requerem uma dose diária de 400 a 2000 UI (2, 43). Nos casos de patologia hepatocelular a 25-hidroxilação está prejudicada, assim sendo, a 25-OH-vitamina D é a forma preferível para a suplementação (2).

Na FQ a suplementação em vitamina E é, frequentemente, recomendada. Como a vitamina E não é tóxica, não há qualquer objecção em usar mais de 400 UI/dia (2). O défice de vitamina E pode persistir apesar da suplementação (12, 69).

Os doentes com FQ são capazes de, com uma pequena ingestão de vitamina K, reduzir para metade a prevalência bioquímica do défice de vitamina K (81). No entanto, as recomendações não são consensuais no que respeita à necessidade de suplementação em vitamina K (77). A vitamina K tem uma grande margem de segurança, mas não há evidência clara acerca da dose recomendada

(82). Todavia, uma dose diária parece ser mais efectiva que uma dose semanal (81).

Hoorn et al, verificaram que a suplementação com uma dose elevada de vitamina K (≥ 1 mg/dia) é necessária para melhorar os níveis de vitamina K em crianças com FQ e prevenir potenciais défices de vitamina K (83).

Nos doentes em que o défice de vitamina K esteja demonstrado é recomendado a ingestão de 10 mg/dia de vitamina K. Para a correcção sistémica deve ser dada uma forma oral solúvel em água, a administração parentérica de vitamina K está reservada para a correcção de défices sintomáticos agudos, em casos de patologia hepatocelular grave ou má absorção incorrigível (2).

v. Suplementação em Vitaminas Hidrossolúveis

Regra geral, não é necessário suplementar os doentes com FQ em vitaminas hidrossolúveis (2, 43), com excepção da vitamina C, já que esta é parte integrante da enzima peroxidase glutatona (2).

Os doentes submetidos a recessão extensa do íleo terminal necessitam de administração parentérica de 100 μ g de vitamina B₁₂ por mês, ao longo de toda a vida (2). Na prática clínica, os doentes com FQ recebem suplementos em vitaminas do complexo B como parte do regime de suplementação em vitaminas lipossolúveis, assim, é possível que a deficiência de vitaminas hidrossolúveis seja prevenida (84).

vi. Suplementação em Minerais e Oligoelementos

Os bebés e as crianças com FQ estão em risco de desenvolver alcalose hiponatrémica devido às perdas de Na⁺ através da pele. O aumento de sal na

dieta parece ser suficiente para corrigir o déficit de Na^+ observado nos doentes com FQ (12), excepto durante os meses quentes de verão ou quando se verificam elevadas perdas de água devido a febre, diarreia e transpiração elevada (2, 7, 25, 43, 54). Devido ao baixo conteúdo de Na^+ dos alimentos para bebés, estes podem receber 2 a 4 mmol/kg/dia (2, 54). A fim de detectar um lactente com déficit de sal deve analisar-se a urina e se o Na^+ for inferior a 10 mmol/l existe déficit e o doente deve ser suplementado (54).

As crianças e adultos com FQ necessitam de suplementos orais de cálcio se a dieta for inadequada. Os doentes tratados com aminoglicosídeos e má absorção grave podem requerer suplementação de magnésio (2).

A suplementação em ferro não é feita por rotina (54). A necessidade de suplementação em ferro deve ser determinada pela saturação da transferrina plasmática (2). Não está claro se a suplementação melhorará os níveis de ferro, já que os níveis de ferritina podem estar aumentados durante a infecção (2, 43).

Os défices de zinco afectam os níveis de vitamina A, assim a suplementação em zinco é aceitável nos doentes com níveis baixos de vitamina A ou naqueles que não respondem à terapêutica com vitamina A (25). Os doentes com atraso de crescimento e esteatorreia grave devem ser suplementados em zinco (2).

Os suplementos de selênio devem ser usados com muita cautela, já que o intervalo entre as doses suplementares e tóxicas é estreito (2). A suplementação em selênio não é recomendada na FQ (2, 43).

vii. Suplementação em Antioxidantes

A suplementação em antioxidantes provoca um aumento dos níveis séricos de β -caroteno, de selênio e de AG (79). Apesar de as defesas antioxidantes melhorarem com doses elevadas de suplementos antioxidantes não existe correlação com a diminuição do stress oxidativo (89).

As doses de suplementos de vitamina E necessários podem ser maior que 400 UI/dia, se a ingestão de PUFAs está aumentada em relação à ingestão alimentar habitual (2).

Em doentes suplementados com proteínas de soja verificou-se um aumento dos níveis pulmonares de glutathiona (88). Acerca dos precursores e derivados de glutathiona são necessários mais estudos para provar que são benéficos e o seu uso seja recomendado (2).

viii. Outros Suplementos

A suplementação oral com L-arginina em doentes com FQ resultou num aumento dos níveis plasmáticos de L-arginina, o substrato essencial para a produção de óxido nítrico, todavia, não houve aumento dos níveis de óxido nítrico. A suplementação com L-arginina pode promover o crescimento da *Pseudomona aeruginosa* já que esta utiliza arginina (110).

A suplementação com creatina produz benefícios no sistema muscular esquelético, conduzindo a um melhor estado geral dos doentes. Braegger et al, verificaram um aumento de mais de 20% na força muscular nos doentes suplementados em creatina e sem exercício físico programado (111).

A má absorção de gordura pode ser corrigida por uma dieta ou suplementos ricos em carnitina. A taurina mostrou diminuir a excreção fecal de ácidos gordos e esteróis, já que melhora a absorção de ácidos biliares (7, 14, 54).

Hardin et al, sugerem que a hormona de crescimento (GH) aumenta a eficácia do *turnover* proteico e diminui o catabolismo proteico. Assim, a GH fornece terapia adjunta para otimizar o suporte nutricional e, conseqüentemente, melhorar o estado nutricional e clínico dos doentes com FQ (112, 113).

ix. Nutrição Artificial

Nos doentes em que a alimentação oral e a suplementação nutricional não resolvam o balanço energético negativo devem ser adoptadas medidas de suporte nutricional como a nutrição entérica ou parentérica (43, 50).

ix.1. Nutrição Entérica

A nutrição entérica (NE) deve ser iniciada quando a ingestão alimentar e os suplementos orais não são suficientes para que a criança aumente de peso (7, 12, 25, 43). Considera-se a alimentação por sonda quando o IMC é inferior a 19 kg/m² (15).

A finalidade e o objectivo da NE devem ser explicados ao doente e à família e apresentada como uma terapêutica de suporte (25).

A NE deve ser administrada durante a noite, a fim de o doente manter a ingestão alimentar normal durante o dia (2, 7, 25). Inicialmente, 30 a 50% das necessidades energéticas estimadas devem ser fornecidas durante a noite (25, 43).

A alimentação por sonda nasogástrica, gastrostomia e jejunostomia são usadas conseguindo resultados nutricionais satisfatórios (2, 15, 50). A alimentação por gastrostomia mostrou estar associada a uma melhora dos percentis de peso e altura para a idade, aumento da percentagem de gordura corporal, da massa não gorda e estabilização da função pulmonar (8, 114). Mark Oliver et al, mostraram que a gastrostomia tem maior sucesso se iniciada antes de estabelecida a doença pulmonar prolongada (27).

A alimentação por sonda, em alguns doentes, reduziu a ansiedade originada pelo ganho de peso não significativo, no entanto, em outros originou pior submissão que resultou em ganho de peso limitado ou inexistente (50). A alimentação por sonda nasogástrica pode aumentar o RGE e afectar, adversamente, a função pulmonar por reflexo broncospasmo e microaspiração (2, 27). No entanto, o RGE não é contra-indicação para a utilização de NE devido à eficácia dos tratamentos de antirefluxo (43).

Normalmente, as fórmulas densamente energéticas (2 kcal/cc) poliméricas são necessárias para fornecer as calorias adequadas (2, 25). Raramente estas fórmulas não são toleradas, porém, quando isto acontece pode usar-se uma fórmula oligomérica ou contendo TCM (2). Devido ao baixo fluxo de absorção de gordura, esta é adequadamente controlada com uma pequena dose de enzimas

pancreáticas no início e durante a refeição. No entanto, se os doentes acordam, espontaneamente, durante a noite podem tomar uma dose extra de enzimas pancreáticas (2). As fórmulas oligoméricas pobres em gordura devem ser administradas sem PERT em doentes com entubação endotraqueal e devem ser dadas por infusão contínua para maximizar a absorção (25). Alguns profissionais de saúde defendem que as fórmulas oligoméricas são úteis em doentes que apresentam anorexia marcada, ascite ou náusea (25). As fórmulas poliméricas dadas com enzimas pancreáticas de substituição, são igualmente eficazes como as oligoméricas e são mais baratas (43).

ix. 2. Nutrição Parentérica

A nutrição parentérica pode melhorar o ganho de peso a curto prazo, mas não é, primeiramente, usada porque é dispendiosa, produz benefícios mínimos e aumenta o risco de infecção (15, 43, 50). A nutrição parentérica é usada como último recurso, nos estágios mais avançados da doença, quando a ingestão oral diminui drasticamente e a alimentação por sonda não é tolerada devido a tosse, atraso do esvaziamento gástrico e vômito (7, 114). A nutrição parentérica pode ser útil como suporte nutricional a curto prazo em crianças após cirurgia gastrointestinal e em doentes que esperam transplante de pulmão ou fígado (2, 43).

8. Análise Crítica

O tema que me propus desenvolver possibilitou-me o acesso a bibliografia diversificada mas por vezes contraditória. A FQ é uma doença complexa com um diverso espectro de mutações e fenótipos clínicos.

Apesar dos avanços no conhecimento da função do gene CFTR o passo crucial pelo qual a disfunção CFTR conduz às características clínicas permanece por esclarecer (29).

Ainda não há uniformidade em muitos dos consentimentos Europeus, por exemplo, ainda não estão definidas as infra-estruturas necessárias para os centros de FQ, os métodos de avaliação e medição na rotina dos doentes e o tratamento das complicações (33). É urgente desenvolver e validar métodos sensitivos de composição corporal para aplicar na prática clínica.

A FQ permanece uma doença grave para a qual ainda não existe tratamento curativo, mas na qual a esperança média e a qualidade de vida melhoram, progressivamente, em razão de um melhor tratamento por equipas multidisciplinares, pela optimização da cinesoterapia respiratória, pela antibioterapia e pelo suporte nutricional (6).

A implementação de programas nutricionais de reabilitação como parte do tratamento clínico da FQ permitiu reduzir a prevalência de estados de deficiência nutricional, de malnutrição proteico-energética e atrasos de crescimento. A reabilitação nutricional melhora a função pulmonar, principalmente nos estágios precoces de doença pulmonar (27). Assim os doentes com FQ requerem PERT, uma dieta hipercalórica, hiperlipídica e suplementada com nutrientes essenciais, especialmente vitaminas lipossolúveis e AGE. A inflamação crónica e o défice de AG encontradas nos doentes com FQ são bons argumentos para utilizar

suplementos de PUFA-w3. No entanto, não existe qualquer estudo conclusivo quanto à utilização de PUFA-w3 nesta população (37, 115). Todas as crianças com FQ beneficiam de uma terapia nutricional agressiva.

O uso de suplementos proteico – energéticos é procurado, já que melhoram o estado nutricional dos doentes com FQ, mas é necessária vigilância para assegurar que não são usados como substitutos de alimentos (25, 50, 65). O próximo passo é estabelecer o efeito da suplementação na função pulmonar, qualidade e esperança de vida dos doentes com FQ (12).

Quando se verifica uma acentuada degradação do estado nutricional deve recorrer-se à nutrição artificial, principalmente a NE. A alimentação por gastrostomia e o recurso a NE nocturna tornaram-se intervenções comuns na terapêutica nutricional da FQ (41).

Novas terapêuticas para melhorar o estado nutricional na FQ estão a ser estudadas. Estimuladores do apetite e agentes anabólicos são terapêuticas promissoras para a FQ (24).

A importância do tratamento nutricional na FQ será certamente um assunto que continuará a merecer a minha atenção, em possíveis estudos futuros.

9. Conclusão

A FQ é uma doença autossómica recessiva, multissistémica que afecta o transporte epitelial de Cl⁻. As manifestações gastrointestinais são diversas, com potencial disfunção do pâncreas, intestino, fígado e árvore biliar. Para além da doença pancreática, o envolvimento pulmonar e gastrointestinal, podem contribuir para o comprometimento do estado nutricional.

A malnutrição correlaciona-se com a severidade da doença pulmonar e com a esperança média de vida dos doentes com FQ. A avaliação do estado nutricional permite detectar precocemente a malnutrição, possibilitando que o suporte nutricional se torne mais eficaz. Este tem de ser individualizado, tendo em atenção a situação clínica, necessidades nutricionais e vias de administração possíveis.

O suporte nutricional pode ser feito pela via oral, entérica e parentérica. Cada método tem indicações precisas e adequadas. Deve insistir-se na via oral, modificando os alimentos e suas preparações, podendo mesmo enriquecer a alimentação oral com suplementos. Quando esta via é insuficiente deve recorrer-se à nutrição artificial, sendo a nutrição entérica preferível à nutrição parentérica.

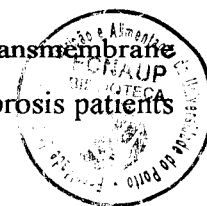
É portanto de extrema importância a instituição de um suporte alimentar/nutricional adequado, de forma a evitar a malnutrição e a doença pulmonar precoce.



10 Referências Bibliográficas

- Siniés JL, Bonnemains C. Nutritional support in cystic fibrosis. *Nutrition Clinique et Metabolisme*. 2005; 12(4):254-59.
2. 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.
 3. Minasian C, Angela M, Andrew B. Cystic fibrosis in neonates and infants Early Human Development. 2005; 81:997-1004.
 4. Vinay K, Ramzi SC, Robbins ST. Robbins Basic Pathology 7^a ed. Philadelphia: Saunders Company; 2002. p. 248-51.
 5. 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. *Clin Nutr*. 2005.
 6. Hubert D. Mucoviscidose. *EMC-Médecine*. 2005; 2:34-41.
 7. Sharma M, Singh M. Nutritional management of children with cystic fibrosis. *Indian Pediatr*. 2003; 40(11):1055-62.
 8. Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39(3):276-80.
 9. Johnson MR, Ferkol TW, Shepherd RW. Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006; 5(1):53-8.
 10. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001; 56(10):746-50.

11. Andersson C, Dragomir A, Hjelte L, Roomans GM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) activity in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients with severe genotypes. *Clinical Science*. 2002; 103:417-24.
12. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2005; 353(1-2):13-29.
13. Dowsett J. An overview of nutritional issues for the adult with cystic fibrosis. *Nutrition*. 2000; 16(7-8):566-70.
14. Peretti N, Marcil V, Droin E, Levy E. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2:2-11
15. Jackson R, Pencharz PB. Cystic fibrosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003; 17(2):213-35.
16. Stark LJ. Can nutrition counselling be more behavioural? Lessons learned from dietary management of cystic fibrosis. *Proc Nutr Soc*. 2003; 62(4):793-9.
17. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna AK, Durie PR, et al. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clin Nutr*. 2000; 19(2):87-93.
18. Frangolias DD, Pare PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2003; 2(4):163-70.
19. Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, Baer DJ, Leonard A, Rosenstein BJ. Efficiency of calcium absorption is not compromised in clinically stable prepubertal and pubertal girls with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78(1):110-6.



20. McCloskey M, Redmond AO, Pyper S, McCabe C, Westerterp KR, Elborn JS. Total energy expenditure in stable patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2001; 20(3):235-41.



21. Béghin L, Michaud L, Turck D, Gottrand F. Technique et intérêt de la mesure de la dépense énergétique et de activité physique en recherche clinique chez les patients atteints de mucoviscidose. *Archives de pédiatrie.* 2005; 12:1139-44.

22. Adde FV, Rodrigues JC, Cardoso AL. Nutritional follow-up of cystic fibrosis patients: the role of nutrition education. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80(6):475-82.

23. Spencer H, Jaffe A. Newer therapies for cystic fibrosis. *Current Paediatrics.* 2003; 13:259-63.

24. Bell SC, Shepherd RW. Optimising nutrition in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002; 1(2):47-50.

25. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(3):246-59.

26. Poustie VJ, Watling RM, Smyth RL. Oral protein-energy supplements for children with chronic disease: systematic review. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(4):801-6.

27. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37(4):324-9.

28. Ribeiro JC, Ribeiro MG, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. *Jornal de Pediatria.* 2002; 78(2):171-86.

29. Doull IJM. Recent advances: Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001; 85:62-66.

30. Dorlochter L, Helgheim V, Roksund OD, Rosendahl K, Fluge G, Shwachman-Kulczycki score and resting energy expenditure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003; 2(3):148-51.
31. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep.* 2004; 53(RR-13):1-36.
32. Bhura-Bandali FN, Suh M, Man SF, Clandinin MT. The deltaF508 mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator alters control of essential fatty acid utilization in epithelial cells. *J Nutr.* 2000; 130(12):2870-5.
33. Kerem E, Conway SP, Elborn JS, Heijerman HG. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2005; 4:7-26.
34. Bricenho LE, Guiraldes E, Sánchez I. Fibrosis quística: enfrentando la transición desde el pediatra hacia el internista. *Rev Méd Chile.* 2006; 134:365-71.
35. Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is there still a gender gap in cystic fibrosis? *Chest.* 2005; 128(4):2824-34.
36. Gaspar MCA, Chiba SM, Gomes CET, Juliano Y, Novo NF, Lopez FA. Resultado da intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Jornal de Pediatria.* 2002; 78:161-70.
37. Panchaud A, Kernén Y, Roulet M. Relevance of omega-3 fatty acid oral supplementation in cystic fibrosis. *Nutrition Clinique et Metabolisme.* 2006; 20:41-47.
38. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003; 142(6):624-30.



Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic cystic fibrosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl):S37-41.

Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2006; 36(3):233-40.

41. Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard ML, et al. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(4):277-84.

42. Fagundes ET, Roquete MV, Penna FJ, Reis FJC, Goulart EM, Duque CG. Factores de risco de hepatopatia da fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. 2005; 81(6):478-84.

43. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(3):531-46.

44. Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Diet*. 2003; 16(4):225-31.

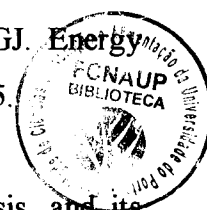
45. Marin VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbaum O, Herrera O, et al. Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Nutrition*. 2004; 20(2):181-6.

46. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, Phelan PD, Grimwood K. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2002; 140(5):527-33.

47. Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(3):131-6.

48. Hankard R, Munck A, Navarro J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. *Hormone Research*. 2002; 58(1):16-20.

49. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition*. 2001; 17(1):22-5.
50. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000; 19(6):387-94.
51. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41(1):35-49.
52. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, Martinsson T, Wahlstrom J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001; 139(5):650-5.
53. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Increased plasma fatty acid concentrations after respiratory exacerbations are associated with elevated oxidative stress in cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(4):668-75.
54. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev*. 2001; 65 Suppl:S53-61.
55. Steinkamp G, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31(4):418-23.
56. Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(2):421-6.
57. Fiates GM, Barbosa E, Auler F, Feiten SF, Miranda F. Estado Nutricional e Ingestão Alimentar de pessoas com Fibrose Cística. *Revista de Nutrição*. 2001; 14(2):95-101.



58. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: is enough! J Pediatr. 2005; 147(3 Suppl):S30-6.



Santos GPC, Domingos MT, Witting EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. Jornal de Pediatria. 2005; 83:240-44

60. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001; 107(1):1-13.

61. Geukers VG, Oudshoorn JH, Taminau JA, van der Ent CK, Schilte P, Ruiter AF, et al. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr. 2005; 81(3):605-10.

62. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. J Pediatr. 2005; 147(3 Suppl):S51-6.

63. Rosenfeld M. Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. J Pediatr. 2005; 147(3 Suppl):S11-4.

64. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr. 2005; 147(3 Suppl):S57-63.

65. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. Pediatrics. 2000; 105(1 Pt 1):53-61.

66. Wilfond BS, Parad RB, Fost N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl):S109-13.
67. Dankert-Roelse JE, Merelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl):S15-20.
68. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl):S64-8.
69. Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai HC, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics*. 2004; 113(6):1549-58.
70. Groeneweg M, Tan S, Boot AM, de Jongste JC, Bouquet J, Sinaasappel M. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(4):276-80.
71. Zhang Z, Lai HJ. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(4):982-91.
72. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, Probert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(2):407-13.
73. Murphy AJ, Buntain HM, Wainwright CE, Davies PS. The nutritional status of children with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006; 95(2):321-4.
74. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(6):1005-11.

75. Scambi C, Guarini P, De Franceschi L, Bambara LM. Can 5-methyltetrahydrofolate modify the phospholipid fatty acid pattern in cystic fibrosis pediatric patients? *J Cyst Fibros*. 2006.



Hart N, Tounian P, Clement A, Boule M, Polkey MI, Lofaso F, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(5):1201-6.

77. Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(3):378-82.

78. Back EI, Frindt C, Nohr D, Frank J, Ziebach R, Stern M, et al. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(2):374-84.

79. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, Carzino R, Grimwood K. Vitamin A and E deficiency and lung disease in infants with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(12):663-8.

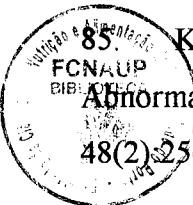
80. Huang SH, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr*. 2006; 148(4):556-59.

81. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, Tsang A, Kalnins D, Andrew M, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr*. 2001; 138(6):851-5.

82. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *Journal of The Royal Society of Medicine*. 2004; 97:48-51.

83. van Hoorn JH, Hendriks JJ, Vermeer C, Forget PP. Vitamin K supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2003; 88(11):974-5.

84. McCabe H. Riboflavin deficiency in cystic fibrosis: three case reports. *J Hum Nutr Diet*. 2001; 14(5):365-70.



85. Krebs NF, Westcott JE, Arnold TD, Kluger BM, Accurso FJ, Miller LV, et al. Abnormalities in zinc homeostasis in young infants with cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 2000; 48(2):256-61.

86. Akanli L, Lowenthal DB, Gjonaj S, Dozor AJ. Plasma and red blood cell zinc in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 35(1):2-7.

87. Mazzocchi C, Michel JL, Chalencon V, Teyssier G, Rayet I, Cambazard F. Carence en zinc au cours de la mucoviscosides. *Arch Pédiatr.* 2000; 7:1081-4.

88. Grey V, Mohammed SR, Smountas AA, Bahlool R, Lands LC. Improved glutathione status in young adult patients with cystic fibrosis supplemented with whey protein. *J Cyst Fibros.* 2003; 2(4):195-8.

89. Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1):150-9.

90. Nguyen TD, Kim U, Perrine SP. Novel short chain fatty acids restore chloride secretion in cystic fibrosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2006; 342:245-52.

91. Dosanjh A. A review of nutritional problems and the cystic fibrosis lung transplant patient. *Pediatr Transplant.* 2002; 6(5):388-91.

92. Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-years follow-up. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2005; 4:107-14.

93. Resmer JS, Paczek L, Wyzgal J, Ziolkowski J, Ciszek M, Alsharabi A, et al. Biliary Liver Cirrhosis Secondary to Cystic Fibrosis: A Rare indication for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2006; 38:212-14.

94. Giniès JL, Bonnemains C. Nutritional support in cystic fibrosis. *Nutrition Clinique et Metabolisme*. 2005; 12(4):254-59.



Savage E, Callery P. Weight and energy: parents' and children's perspectives on managing cystic fibrosis diet. *Arch Dis Child*. 2005; 90(3):249-52.

96. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000; 137(3):374-80.

97. Costa CM, Escribano A, Gómez FN, Maset LG, Luján J, Rodríguez LM. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 10(3):182-88.

98. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. *Bmj*. 2006; 332(7542):632-6.

99. Powers SW, Patton SR, Rajan S. A comparison of food group variety between toddlers with and without cystic fibrosis. *J Hum Nutr Diet*. 2004; 17(6):523-7.

100. Powers WS, Patton SR, Byars KC, Mitchell MJ, Jelalian E, Mulvihill MM, et al. Caloric intake and Eating Behavior in Infants and Toddlers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2002; 109:75-85

101. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005; 147(3):402-4.

102. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004; 3(4):209-22.

103. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006; 5(1):27-31.
104. Powers SW, Mitchell MJ, Patton SR, Byars KC, Jelalian E, Mulvihill MM, et al. Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005; 4(3):175-82.
105. Stark LJ, Opiari LC, Spieth LE, Jelalian E, Quittner AL, Higgins L, et al. Contribution of Behavior Therapy to Dietary Treatment in Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Study With 2-Year Follow-up. *Behavior Therapy.* 2003; 34:237-58.
106. Poustie VJ, Walting RM, Ashby D, Smyth RL. Taste preference for oral calorie supplements in children with cystic fibrosis, healthy children and healthy adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 1999; 12:301-06.
107. Kalnins D, Corey M, Ellis L, Pencharz PB, Tullis E, Durie PR. Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005; 147(3):399-401.
108. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000406.
109. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, Boyd-Trull K, Lester LA, Benisek DC, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition.* 2006; 22(1):36-46.
110. Everard ML, Donnelly D. A pilot study of oral L-arginine in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005; 4(1):67-9.
111. Braegger CP, Schlattner U, Wallimann T, Utiger A, Frank F, Schaefer B, et al. Effects of creatine supplementation in cystic fibrosis: results of a pilot study. *J Cyst Fibros.* 2003; 2(4):177-82.



112. Hardin DS, Rice J, Ahn C, Ferkol T, Howenstine M, Spears S, et al. Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr*. 2005; 146(3):324-8.
113. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnel R, Seilheimer DK. Growth Hormone Decreases Protein Catabolism in Children with Cystic Fibrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(9):4424-28.
114. Gérard MB, Gelas P, Liateni Z, Guérin C. Pathophysiology and treatment of denutrition in chronic respiratory insufficiency. *Réanimation*. 2005; 14:79-86.
115. Beckles Willson N, Elliott TM, Everard ML. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3):CD002201.

