

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nutrição na Fibrose Quística

Monografia

Sandra Gomes

Porto, 2006

AGRADECIMENTOS



À Prof.^a Doutora Flora Correia pelo apoio e pela incansável dedicação e
experiência!

À Dr.^a Adelina Amorim pelo apoio nesta busca do conhecimento e pelo amor com
que se dedica aos doentes com Fibrose Quística!

ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Lista de abreviaturas	v
Resumo.....	vi
1 Introdução	1
2 Etiopatogénese.....	2
3 Manifestações clínicas	4
4 Diagnóstico.....	6
4.1 Critérios de diagnóstico	6
4.2 Exames complementares de diagnóstico	8
4.2.1 Teste do suor	8
4.2.2 Teste genético.....	9
4.2.3 Medição de diferença de potencial transepitelial nasal	9
4.2.4 Testes à função pancreática	10
4.2.5 Microbiologia do tracto respiratório	12
4.2.6 Avaliação urogenital.....	12
5 Prognóstico	12
6 Estado nutricional	13
6.1 Desequilíbrio energético.....	13
6.1.1 Diminuição da ingestão energética	14
6.1.2 Aumento das necessidades energéticas.....	14
6.1.3 Aumento das perdas energéticas.....	15
6.2 Avaliação do crescimento e do estado nutricional.....	15
6.2.1 Dados antropométricos	16

6.2.2	Índice de Massa Corporal	18
6.2.3	Pregas e circunferências	19
6.2.4	Dados bioquímicos	20
6.3	Definição de subnutrição	20
7	Tratamento	21
7.1	Tratamento da doença sinopulmonar	21
7.2	Tratamento da insuficiência pancreática exócrina	23
7.3	Tratamento nutricional	26
7.3.1	Objectivos e princípios do tratamento	26
7.3.2	Cálculo das necessidades energéticas diárias	29
7.3.3	Distribuição em macronutrientes	29
7.3.4	Maximização da ingestão energética	30
7.3.5	Suplementação nutricional oral	30
7.3.6	Suporte nutricional entérico e parentérico	31
7.3.7	Vitaminas	33
7.3.8	Sais minerais	38
8	Complicações associadas à FQ	39
8.1	Diabetes Mellitus relacionada com a FQ	39
8.2	Doença hepática	43
8.3	Deficiência em ácidos gordos essenciais	44
8.4	Insuficiência renal crónica	46
8.5	Osteopenia e Osteoporose	46
9	Gravidez	48
10	Qualidade de vida do doente com FQ	49
11	Análise crítica	51



12 Conclusão 53

Referências bibliográficas.....vii

Anexos.....xi

LISTA DE ABREVIATURAS

CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
FEV ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
FQ	Fibrose Quística
IMC	Índice de Massa Corporal
UI	Unidade Internacional

RESUMO

A Fibrose Quística (FQ) ou Mucoviscidose é uma doença crónica, multissistémica, hereditária, com carácter autossómico recessivo, causada por uma mutação no cromossoma 7, que codifica uma proteína transmembranar envolvida no transporte de cloro nos epitélios secretores.

A principal consequência da produção anómala da proteína é uma formação de muco anormalmente viscoso que bloqueia as vias aéreas, os ductos pancreáticos, e é responsável pelas duas principais manifestações clínicas: as infecções pulmonares crónicas recorrentes, geralmente a causa de morte, e a insuficiência pancreática exócrina. O diagnóstico acontece, tipicamente, na infância, e a característica mais consistente, a nível bioquímico, é a elevada concentração de cloreto de sódio no suor. No entanto, há vários graus de gravidade da doença.

A idade média de vida destes doentes tem vindo a aumentar, devido às melhorias no tratamento multidisciplinar, incluindo o nutricional. Ainda há muito por investigar nesta área e a terapia genética parece ser uma esperança para o tratamento, mesmo que ainda remota.

Os doentes com FQ estão em permanente risco de subnutrição, necessitando de um acompanhamento por nutricionistas especializados e experientes, ao longo da vida, sendo muitas vezes necessário recorrer à suplementação nutricional. Um bom estado nutricional é preditivo de um melhor prognóstico.

Acima de tudo é fundamental humanidade, bom senso, experiência e conhecimento científico actualizado!

Palavras-chave: Fibrose Quística; doença hereditária autossómica recessiva; tratamento multidisciplinar; subnutrição; suplementação nutricional.

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença crónica e multissistémica, que requer um acompanhamento durante toda a vida e por uma equipa multidisciplinar.

A sua denominação inicial, «Doença Fibrocística do Pâncreas», foi utilizada pela primeira vez em 1938 por *Andersen* (1) e surgiu do aspecto histológico do pâncreas, em que os ductos pareciam estar convertidos em quistos (2), separados unicamente pelos ilhéus de *Langerhans* e por um abundante estroma fibroso (3). Posteriormente, surgiu uma outra denominação «Mucoviscidose» pela relação estabelecida entre a presença de muco viscoso, característico destes doentes, e as manifestações clínicas (1).

A FQ é a doença hereditária autossómica recessiva mais comum entre os caucasianos. A maioria dos autores refere uma incidência de 1 em 2500 nados vivos, e uma frequência de portadores da mutação de 1 em 25 (4, 5) a 30 (3), mas existe uma grande variabilidade nos diferentes países (6). É pouco comum entre negros e asiáticos (1, 3), com uma incidência de 1 em 19000 e de 1 em 90000 (1), respectivamente, que poderá ser em parte consequente a subdiagnóstico (6). Em Portugal, a Fibrose Quística tem uma frequência de cerca de 1 em 4000 recém-nascidos e uma frequência de portadores de 1 em 32 (4).

Habitualmente estes doentes não atingiam a idade adulta, mas nas últimas duas a três décadas a idade média de sobrevivência tem aumentado significativamente na Europa Ocidental, na América do Norte e na Austrália (6). Nos Estados Unidos da América era de 16 anos, em 1970, e passou para o dobro, 32 anos, em 2004 (7). Por consequência aumentou o número de adultos com FQ (8), o que representa um novo desafio para o tratamento destes doentes com várias complicações associadas. Estima-se que seja superior a 40 anos nos doentes

nascidos em 1990 (7). Neste país existem aproximadamente 30000 doentes (7), contrastando com 250 doentes diagnosticados em Portugal, segundo a estimativa de 2001 da Associação Nacional de Fibrose Quística (9).

Para o aumento da idade média de sobrevivência têm contribuído dois grandes factores: os avanços no tratamento, incluindo o tratamento especializado em centros, a assistência neonatal, o tratamento nutricional, o suporte ventilatório no domicílio, a cirurgia, o transplante de órgãos e a terapêutica das complicações pulmonares com antibióticos (10); e um melhor diagnóstico, que actualmente abrange variantes menos graves da doença e fenótipos "atípicos" (6).

Parece existir uma notável associação entre o grau de subnutrição e a gravidade da doença pulmonar (10). Assim, a prevenção da subnutrição desde o diagnóstico e o tratamento precoce está associada a uma melhor função pulmonar e a uma melhor sobrevida (10).

Esta monografia pretende ser uma revisão da literatura actual relativa ao tratamento nutricional e ao aconselhamento alimentar dos doentes com FQ, assim como, um enquadramento da doença no aspecto clínico. Nela é realçado o importante papel do nutricionista no acompanhamento destes doentes e dado um maior enfoque aos adultos, através da referência às complicações associadas, por ser com doentes desta faixa etária que a estagiária contactou durante o estágio académico.

2 ETIOPATOGENESE

A FQ é causada por uma mutação num único gene, localizado no braço longo do cromossoma 7, no locus q31, que codifica uma proteína transmembranar, denominada *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*, reguladora do transporte de cloro nos epitélios secretores dependente do

Monofosfato de Adenosina cíclico (11). Também lhe têm sido atribuídas funções de regulação de outros canais (os canais de cloro dependentes do cálcio, os canais de sódio epiteliais e os canais de potássio), na excitose e na formação de complexos moleculares na membrana plasmática (11). Isto deve-se ao facto da *CFTR* fazer parte de uma família de proteínas que têm proximidade a receptores de membrana, a canais iónicos e ao citoesqueleto (11).

Desde 1989, aquando da identificação do gene mutado, têm sido identificadas mais de 300 polimorfismos (12) e actualmente estão descritas 1523 mutações em *Cystic Fibrosis Mutation Database* (13). Contudo, a mais comum, $\Delta F508$, que consiste na deleção da fenilalanina na posição 508 (11), está presente, a nível mundial, em cerca de 66% dos cromossomas de todos os doentes com FQ, de origem caucasiana (14), e em Portugal em 55,5% (4).

A proteína *CFTR* expressa-se nas glândulas das vias aéreas e nos ductos pancreáticos, e também nas glândulas sudoríparas, criptas intestinais, vias biliares, aparelho reprodutor e túbulos renais o que explica a natureza multissistémica da doença (15).

A mutação do gene *CFTR* torna os epitélios relativamente impermeáveis ao cloro, afectando o fluxo de iões e de água (3), e o impacto é variável de órgão para órgão, consoante a função do epitélio afectado. Nalguns, como o pulmão ou o pâncreas, o cloro não sai das células e a água passa para dentro delas, provocando a acumulação de muco anormalmente viscoso (4). Nas glândulas sudoríparas, o cloro não entra na célula, tornando o suor salgado (3) (Anexo 1).

A nível do sistema respiratório, a secreção viscosa bloqueia os pequenos bronquíolos, promovendo a inflamação com a acumulação de neutrófilos (11). A infecção tem lugar, habitualmente, no primeiro ano de vida e após um episódio de

infecção viral, onde o tracto respiratório é invadido por vários microrganismos (2), aumentando a formação de expectoração que se torna purulenta. Dá-se início a um ciclo vicioso de destruição progressiva das vias aéreas, com formação de bronquiectasias e atelectasias até à destruição do parênquima. Em estádios avançados, secundariamente surge hipóxia e hipertensão pulmonar e poderá ocorrer o *cor pulmonale* e falência cardíaca (1).

Os ductos pancreáticos são obstruídos pelas secreções viscosas, muitas vezes mesmo antes do nascimento, levando à autodigestão do pâncreas. Como consequência da insuficiência pancreática exócrina, surgem inevitavelmente a má digestão e má absorção, resultando num atraso de crescimento (2). Também no intestino há uma secreção aumentada de muco, que pode culminar em íleo meconial no recém-nascido, ou em síndrome de obstrução intestinal distal nas restantes idades (2).

A azoospermia obstrutiva é característica dos doentes do sexo masculino consequente à ausência bilateral, à atrofia ou à obstrução dos vasos deferentes (2), condicionando a infertilidade em 98 a 99% dos casos (14). No sexo feminino há uma fertilidade reduzida devido essencialmente à maior viscosidade do muco cervical que torna difícil a migração dos espermatozóides (2).

3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De uma pequena mas importante mutação surge uma panóplia de manifestações clínicas, com diferentes graus de gravidade.

A FQ “clássica” ou “típica” é caracterizada pela presença de uma ou mais características fenotípicas, das abaixo enumeradas:

1. **Doença sinopulmonar crónica** manifestada por:

- a. Infecções pulmonares recorrentes, com colonização do tracto respiratório com patogénios típicos da FQ, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, e *Burkholderia cepacia*.
- b. Tosse crónica e produção de expectoração.
- c. Registos radiográficos com anormalidades torácicas persistentes, como bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinflamação.
- d. Obstrução das vias aéreas manifestada por pieira e hiperinsuflação.
- e. Pólipos nasais e anomalias radiográficas ou por tomografia computacional dos seios perinasais.
- f. Baqueteamento digital (dedos em baqueta de tambor).

2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais incluindo:

- a. Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso rectal.
- b. Pancreático: insuficiência pancreática exócrina, pancreatites recorrentes.
- c. Hepático: doença hepática crónica manifestada por evidência clínica ou histológica de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular, colelitíase.
- d. Nutricional: atraso de crescimento (subnutrição proteico-energética), hipoproteinemia, edema e complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.

3. Síndrome da perda de sal: depleção aguda de sal, alcalose metabólica.

4. Anormalidades urogenitais masculinas por azoospermia obstrutiva (14).

Os doentes com FQ "clássica" podem ter insuficiência pancreática exócrina ou uma função pancreática conservada e a progressão da doença poderá ser rápida e grave, com exacerbação dos sintomas, ou mais suave (16). Estes doentes têm valores de concentração de cloreto no suor superiores a 60 mmol/L (16).

A FQ "atípica" refere-se a doentes com valores normais de cloreto no suor (<30mmol/L) ou próximos da normalidade (30 a 60 mmol/L) e um fenótipo de FQ em que pelo menos um órgão é afectado (16). A maioria apresenta-se com manifestações clínicas mais suaves e uma função pancreática conservada (16).

Há um terceiro grupo, denominado doenças relacionadas com a *CFTR*, no qual se podem incluir doentes com envolvimento monossistémico resultante da disfunção da *CFTR* (16). São elas a azoospermia obstrutiva quando isoladamente, pancreatite crónica, aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiectasia disseminada, panbronquiolite difusa, colangite esclerosante e hipertripsinogenemia neonatal (12, 16).

De todas as manifestações clínicas, há três que podem estar presentes aquando do diagnóstico da FQ e que interessam particularmente ao nutricionista: subnutrição/atraso de crescimento; esteatorreia/fezes anormais (consequente da insuficiência pancreática exócrina); íleo meconial/obstrução intestinal distal.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 Critérios de diagnóstico

O diagnóstico da FQ é quase sempre um diagnóstico clínico (6, 16). Os seus critérios, estabelecidos no painel de consenso da *Cystic Fibrosis Foundation* em 1998 (14), definem-no quando na presença de pelo menos um critério de cada um dos grupos:

- Uma ou mais manifestações fenotípicas características (respiratória, gastrointestinal ou genitourinária) ou rastreio neonatal positivo ou história de irmão com FQ

E

- Elevada concentração de cloreto no suor (em duas ou mais ocasiões) ou identificação de mutações em cada gene *CFTR* ou valores anormais na diferença de potencial transepitelial nasal.

O diagnóstico acontece, tipicamente, na infância, no primeiro ano de vida em 71% dos doentes nos Estados Unidos da América (7). Actualmente o diagnóstico tem sido feito a um número crescente de adultos (14), cerca de 3,7% (7), devendo-se sobretudo às manifestações tardias e à progressão suave dos sintomas clínicos (6), característico dos doentes "atípicos" (17).

O diagnóstico precoce é importante pois se tardio aumenta o risco de doença pulmonar irreversível e poderá acentuar-se o atraso no crescimento e subnutrição (2). Além disso, evita intervenções terapêuticas desnecessárias, inadequadas, dispendiosas e desconfortáveis; resolve incertezas e possibilita aos pais iniciar a adaptação às implicações da grave doença do filho; permite opções reprodutivas através do aconselhamento genético que deverão ser consideradas antes de uma possível gravidez (2).

O rastreio neonatal permite definir a incidência de FQ em países onde a doença parece estar subdiagnosticada (2). O diagnóstico pré-natal, baseado na detecção da mutação nos dois genes do feto, é utilizado quando já há um filho com FQ ou quando é detectada hipercogenidade intestinal no segundo trimestre de gravidez pela ultrassonografia de rotina (14). No caso da anomalia intestinal, o risco para FQ será cerca de 120 vezes maior do que nas gravidezes em geral (4).

A confirmação ou exclusão do diagnóstico de FQ deve ser feita em tempo útil e com elevado grau de exactidão pois trata-se de um diagnóstico muito sério e com graves implicações (2, 14).

4.2 Exames complementares de diagnóstico

A disfunção do canal de cloro *CFTR* pode ser demonstrada por três exames complementares de diagnóstico: teste do suor, teste genético e diferença de potencial transepitelial nasal.

4.2.1 Teste do suor

O teste padrão de rastreio da FQ consiste na determinação da concentração de cloreto no suor através da estimulação das glândulas sudoríparas pela iontoforese com pilocarpina (2). Como em qualquer técnica, esta está sujeita a erros metodológicos que devem ser considerados (como erros na pesagem, evaporação da amostra), contudo existem também doenças que poderão influenciar os níveis de electrólitos no suor, conduzindo a um falso diagnóstico (como a Fucosidose, a colestase familiar, entre outras), por esta razão é imprescindível proceder ao diagnóstico diferencial (2, 14, 17). Em doentes com FQ, tanto a concentração de sódio como de cloreto estão proporcionalmente elevados, e a razão cloreto/sódio é quase sempre maior que 1,0 (14).

O teste deve ser correctamente interpretado, tendo em consideração a idade do doente (14).

Se os valores se encontrarem entre 30 e 60 mEq/L o teste deverá ser repetido, e caso se mantenha no mesmo nível, deverá ser considerada cuidadosamente uma outra evidência antes de se estabelecer o diagnóstico de FQ (16). Valores acima de 60mEq/L deverão ser considerados anormais, mas a maioria das crianças com FQ apresentam valores superiores a 80 mEq/L (2). Valores inferiores a 30 mmol/L tornam o diagnóstico de FQ pouco provável (16).

4.2.2 Teste genético

É impraticável testar todas as mutações conhecidas, pelo que se recorre às mais frequentes, variáveis entre e intra países. Se nenhuma das mutações mais frequentes localmente estiver presente, e se os pais não são consanguíneos, a probabilidade de um doente ter FQ é reduzida (2). Actualmente testam-se cerca de 70 mutações, que representam 90% dos genes mutados (17) da população dos Estados Unidos (12). Em cerca de 1% não são encontradas mutações e em 18% apenas é encontrada uma (16, 17).

Mesmo que os dois genes *CFTR* sejam anormais, o doente poderá ter uma segunda mutação noutra gene passível de melhorar ou neutralizar as consequências da primeira (17). Dando um exemplo, os doentes homocigóticos para $\Delta F508$ têm valores normais de electrólitos no suor se tiverem uma segunda mutação, tal como a R553Q (17). Neste caso a FQ não pode ser diagnosticada, a menos que o doente apresente manifestações clínicas ou que tenha história familiar de FQ (17).

4.2.3 Medição de diferença de potencial transepitelial nasal

O transporte activo de iões gera uma diferença de potencial transepitelial, que pode ser medida *in vivo* no tracto respiratório, e que está alterada na FQ (14). Este teste é mais utilizado em doentes com dificuldades no diagnóstico, como os "atípicos" (16), e a sua aplicação é complexa (17). Para que possa confirmar o diagnóstico, o teste deve ser repetido pelo menos mais uma vez noutra período distinto (14). Quando em presença de um epitélio inflamado, podem ocorrer falsos negativos (14).

4.2.4 Testes à função pancreática

O teste à função pancreática é importante para confirmar a esteatorreia, consequente da má absorção por insuficiência pancreática exócrina (presente em 85 a 90% dos doentes com FQ) (18), antes de se iniciar uma terapêutica enzimática de substituição, mas geralmente não é necessário para o diagnóstico de FQ (2). São sinais de má absorção: distensão e desconforto abdominais, fezes moles, oleosas e pálidas, (18) e de odor característico. Um fraco ganho de peso e atraso no crescimento, particularmente se o apetite é bom, são sugestivos de má absorção (10).

O grau de má absorção de gordura é geralmente usado como marcador da má absorção intestinal. Normalmente, menos de 7% da gordura ingerida é excretada, ou seja, há 93% de absorção. A excreção total de gordura é geralmente inferior a 7g por dia em adultos saudáveis e menos de 2 g em crianças (10). Na ausência de tratamento enzimático, há uma grave má absorção de gordura e proteínas, mas 40 a 50% da gordura ingerida é absorvida, provavelmente devido à acção das lipases lingual e gástrica. A má absorção de hidratos de carbono é mínima.

Vários testes avaliam a insuficiência pancreática exócrina: Teste directo por intubação duodenal com estimulação (18); Exame microscópico das fezes (2); Estudo do balanço de gordura pela colheita de fezes em 72 horas; Tripsinogénio imunorreactivo (para doentes com mais de 8 anos de idade); Elastase 1 fecal; Quimiotripsina fecal (em doentes que não ingerem enzimas pancreáticas) (19).

Deve considerar-se a variação interindividual sob condições de relativa má absorção de gordura, por isso os testes indirectos são mais úteis para revelar insuficiência pancreática severa. Os níveis séricos de enzimas pancreáticas

específicas (tripsinogénio imunorreactivo e lipase) podem ser usados para documentar a função pancreática residual (10).

O exame microscópico das fezes dos doentes com FQ, na sequência da insuficiência pancreática, revela a presença de gordura (2). É um método simples, indirecto e que auxilia o diagnóstico quando positivo (2). A análise das fezes colhidas durante três dias é feita conhecendo o conteúdo de gordura da alimentação ingerida (2, 14). Os níveis sanguíneos muito baixos de tripsinogénio imunorreactivo são um indicador de que a função pancreática exócrina está inadequada, assim como níveis muito elevados quando detectados no recém-nascido em programas de rastreio neonatal (2). A medição da quimiotripsina fecal é baixa ou ausente na FQ (2). A elastase 1 fecal pode ser avaliada em doentes com ou sem terapêutica enzimática de substituição (19) e é muitas vezes usada para avaliar anualmente a função pancreática em doentes com função pancreática conservada mas cujo genótipo está associado à insuficiência pancreática exócrina (20). Nos doentes cujo genótipo está associado a uma função pancreática mais preservada de forma prolongada, a avaliação poderá ser feita menos frequentemente (20). O teste da elastase 1 fecal é actualmente o mais recomendado para a detecção da insuficiência pancreática exócrina e para avaliar a sua progressão, pois tem uma elevada especificidade (98%) assim como sensibilidade (90%), superior à da quimiotripsina (15).

Também é possível inferir acerca da função pancreática através dos baixos níveis séricos das vitaminas lipossolúveis e/ou níveis de β -caroteno (só após a introdução de frutas e vegetais nas crianças) (18).

4.2.5 Microbiologia do tracto respiratório

A caracterização da flora microbiana no tracto respiratório, nomeadamente através da análise de expectoração, pode apoiar o diagnóstico de doentes com fenótipo “atípico”, quando detectada, de forma persistente, a presença abundante de neutrófilos (17) ou a colonização por patogénios típicos (14).

4.2.6 Avaliação urogenital

A azoospermia obstrutiva, avaliada por biopsia testicular (17), é uma das manifestações clínicas mais consistentes com o diagnóstico de FQ, nos doentes do sexo masculino em idade pós-pubertária, presente em 98% a 99% (14).

5 PROGNÓSTICO

Alguns doentes, apesar do diagnóstico precoce e tratamento adequado, têm uma progressão rápida da doença, principalmente através das manifestações pulmonares, enquanto outros terão um percurso muito mais favorável e atingirão a idade adulta (2). Por sua vez, aos doentes diagnosticados na idade adulta está associada uma doença pulmonar mais suave, um menor grau de insuficiência pancreática e a presença de mutações do *CFTR* consideradas mais suaves. Estes doentes têm melhor prognóstico, em relação aos doentes diagnosticados mais cedo (6). Assim, o diagnóstico de FQ “atípica” não implica o mesmo tipo de morbidades e mortalidade que o associado à FQ “clássica” (20).

A idade dos doentes registados em 2004, segundo a *Cystic Fibrosis Foundation* Americana, varia entre os 0 e os 74 anos, sendo a idade média superior a 16 anos. Os doentes maiores de 18 anos representam 41,8%. Quanto ao sexo, 52,1% são do sexo masculino e 47,9% do sexo feminino (8). Em Portugal, estima-

se que 23,5% dos doentes tenham idades superiores a 20 anos, sendo a idade média de 15 anos e 8 meses, em 2001 (9).

A função pancreática é um preditor forte da evolução da doença e tem influência directa sobre o estado nutricional. Ser portador de um alelo associado à função pancreática conservada oferece protecção, mesmo quando em conjunto com um alelo associado à insuficiência pancreática (18). Habitualmente, é o estado pulmonar que irá determinar a sobrevivência do doente com FQ (2), e este influencia e é influenciado pelo estado nutricional.

Apesar de tudo, não é possível prever o desenvolvimento de um doente com FQ, mesmo conhecendo a mutação nele presente, pois há muitos outros factores, genéticos e ambientais, que interferem com o prognóstico (2, 6). São eles o genótipo (presença de genes modificadores - genes situados noutra *locus* que possam afectar o desenrolar das manifestações clínicas) (12, 16), o tratamento incluindo o nutricional, o estilo de vida, (16), e a existência de intercorrências como infecções virais, bacterianas ou por fungos, entre outros (2). Portanto, deve ter-se sempre em consideração que a FQ é uma doença com um enorme espectro de variação do grau de gravidade (14).

Em mais de 95% dos casos, a causa de morte é a insuficiência respiratória, consequente da acumulação de muco espesso, inflamação crónica e infecções bacterianas persistentes (4).

6 ESTADO NUTRICIONAL

6.1 Desequilíbrio energético

A subnutrição na FQ deve-se a um desequilíbrio energético causado principalmente pela diminuição da ingestão energética, aumento das necessidades energéticas e aumento das perdas energéticas (21). Muitos

doentes são capazes de alcançar um equilíbrio, tendo um crescimento normal e um bom estado nutricional (21).

6.1.1 Diminuição da ingestão energética

A diminuição da ingestão energética pode estar associada a vários factores que devem ser tidos em consideração.

Muitos doentes mais velhos continuam a evitar alimentos ricos em gordura, prática recomendada antes do desenvolvimento das enzimas entéricas revestidas, em meados de 1980, para minimizar a esteatorreia (21). Além disso, alguns doentes seguem, equivocadamente, as recomendações para a população geral (21). Em doentes na pré-adolescência com FQ, há um aumento de comportamentos alimentares anormais, que podem desencadear mais tarde em perturbações do comportamento alimentar. Mesmo nas crianças a alimentação pode ser usada por elas como um ponto de controlo (22).

Para a diminuição da ingestão também contribuem as repetidas complicações pulmonares, as complicações gastrointestinais (anorexia, vômitos, distensão abdominal, cólicas, esofagite e hérnia do hiato), e outros factores como a polimedicação, a organomegalia e as circunstâncias sociais pobres (21).

6.1.2 Aumento das necessidades energéticas

As necessidades energéticas estão aumentadas devido à inflamação (10) e à infecção, por catabolismo e febre, e continuam a aumentar na presença de doença pulmonar avançada, pelo maior esforço pulmonar. À medida que a função pulmonar se deteriora, as necessidades energéticas aumentam e o apetite diminui, desencadeando uma perda de reservas energéticas e de tecido não gordo (21).

6.1.3 Aumento das perdas energéticas

Um dos principais factores impulsionadores das perdas energéticas é a má absorção (de gordura, proteínas e vitaminas lipossolúveis) resultante da insuficiência pancreática exócrina (10), podendo ser agravada pela síndrome do intestino curto, muitas vezes resultante da intervenção para o íleo meconial (18).

Em doentes com uma reduzida ingestão energética, as perdas na expectoração podem ser significativas (10, 21).

Na Diabetes Mellitus relacionada com a FQ, uma das complicações associadas à FQ principalmente na idade adulta, estão aumentadas as perdas de glicose pela urina, e de proteínas em caso de microalbuminúria por nefropatia diabética, além da insulopenia ser promotora de catabolismo proteico (18).

6.2 Avaliação do crescimento e do estado nutricional

Para o crescimento é essencial um aporte energético e nutricional apropriados, mas também são importantes a função gastrointestinal e pulmonar e o potencial genético (18). Ele é dependente da idade ao diagnóstico e da qualidade do tratamento subsequente (10). Outras causas de um crescimento anormal e um inadequado estado nutricional são outras doenças gastrointestinais (como intolerância alimentar, doença Celíaca, doença inflamatória intestinal) ou doenças endócrinas. Também a terapia de longo prazo com corticoesteróides, via oral ou inalada, pode causar um atraso no crescimento e um aparente ganho de peso normal ou excessivo (7, 10).

O crescimento e o estado nutricional devem ser monitorizados em cada consulta, com o objectivo de detectar uma deterioração precoce e intervir prontamente (10, 18, 21). Desta forma, segundo as Normas da *Cystic Fibrosis Foundation* dos Estados Unidos da América, os doentes devem ser vistos numa consulta de rotina

de 3 em 3 meses por um médico experiente, e em quase todas pelo nutricionista ou sempre que a evolução de peso não seja satisfatória (10, 18). Além disso, há três períodos específicos que merecem especial atenção: os primeiros doze meses após o diagnóstico de FQ; os primeiros doze meses de idade para crianças diagnosticadas em idade pré-natal ou ao nascimento, até atingir um crescimento normal; o período de crescimento pré-pubertário (no sexo feminino, dos 9 aos 16 anos, e no sexo masculino, entre os 12 e os 18 anos) (18).

Se há uma prevenção ou um tratamento efectivo das infecções pulmonares, e um tratamento adequado da absorção intestinal, a velocidade de crescimento das crianças com FQ é geralmente normal. Alguns autores afirmam que o crescimento lento no primeiro ano de vida pode ser compensado mais tarde na infância (10), podendo demorar até quatro anos a alcançar o crescimento normal (18).

Relativamente à puberdade, há um atraso no seu início nos doentes com FQ que têm problemas nutricionais significativos, e até mesmo em adolescentes do sexo feminino bem nutridos (10). A data da menarca é um dado muito importante (10). Doentes com atraso pubertário devem ser considerados em risco de subnutrição (18). A partir dos 10 anos deve ser avaliado anualmente o estágio de desenvolvimento pubertário para melhor interpretar o crescimento e o estado nutricional durante a adolescência (10, 18).

6.2.1 Dados antropométricos

Para avaliar o estado nutricional dos doentes com FQ são essenciais ferramentas eficientes e precisas (23).

CRIANÇAS E ADOLESCENTES. Em cada consulta devem ser medidos com exactidão, por profissionais treinados os seguintes parâmetros antropométricos: peso (em kg); comprimento (em m, medido deitado) ou estatura (em m, medido

em pé); perímetro cefálico (em cm) em crianças até 2 anos (Anexo 2). Só assim é possível avaliar de forma sequencial o crescimento e as alterações no estado nutricional e fazer comparação com os valores de referência (10, 18, 20) Os parâmetros de crescimento devem ser registados num gráfico e comparados com os valores das tabelas de referência editadas em 2000 pelo *Centers for Disease Control and Prevention - National Centre for Health Statistics* (24). Podem ser expressos tanto em percentis, como em percentagem dos valores normais para a idade ou como desvio padrão ou pontuações Z (20).

Os percentis de peso-estatura, peso-idade e estatura-idade, estabelecidos para cada sexo, são frequentemente utilizadas para expressar o estado nutricional dos doentes em idade pediátrica (10). No entanto, a sua fiabilidade tem sido questionada (20, 25, 26).

Para padronizar a avaliação da proporção entre peso e estatura, de elevada importância clínica, o consenso americano de 2002 do doente pediátrico com FQ (18) recomenda o uso da percentagem do peso corporal de referência (Anexo 3), com a modificação de Moore *et al* (18), por ser um índice muito sensível para o peso corporal, que considera a estatura, o sexo e a idade. Tem como único inconveniente o ser trabalhoso no cálculo. Já o percentil de peso-estatura das tabelas de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* é menos válido por ignorar a idade da criança (18).

Um outro valor de referência é o potencial genético de crescimento, calculado por vários métodos a partir da estatura dos progenitores, e é um forte indicador do estado nutricional global, pelo que deve ser registado nas tabelas de referência. Um aumento no percentil de estatura-idade para o percentil correspondente ao potencial genético é indicador de um estado nutricional adequado (18).

ADULTOS. Segundo o consenso americano de 2004 para o tratamento do doente adulto com FQ (7), deve ser calculado o Peso de Referência do doente adulto usando as tabelas de estatura e de peso da *Metropolitan Life Insurance Company* (27) para indivíduos de estrutura pequena (7), servindo de referência ao peso medido em cada consulta. Na *Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis* da *Cystic Fibrosis Foundation* é sugerido que os doentes sejam categorizados de acordo com a percentagem do peso corporal de referência: Adequadamente nutrido ($\geq 90\%$), Baixo peso (85-89%), Ligeiramente subnutrido (80-84%), Moderadamente subnutrido (75-79%) e Severamente subnutrido ($< 75\%$) (7).

6.2.2 Índice de Massa Corporal

Segundos os consensos europeus e americanos, o Índice de Massa Corporal (IMC, calculado como kg/m^2) deve ser calculado em cada consulta para permitir uma avaliação sequencial do estado nutricional (10, 18, 20). É um método prático, barato e com elevado grau de confiança (28). Um baixo IMC está relacionado com uma maior mortalidade (18).

No doente adulto a avaliação da percentagem do peso corporal de referência e o IMC são as medidas mais utilizadas (23). Segundo as categorias de IMC para o adulto, da Organização Mundial de Saúde e adoptadas pelo consenso europeu de FQ, considera-se baixo peso valores de IMC inferiores a $18,5 \text{ kg/m}^2$ (10, 29).

Nas crianças e adolescentes, o IMC deve ser apenas interpretado com base nos percentis ou desvio padrão de referência específicos para a idade e para o sexo (10), que constam das tabelas do *Centers for Disease Control and Prevention*. Para crianças menores de 2 anos deve ser usado o percentil de peso-estatura uma vez que os percentis do IMC não são conhecidos nesta faixa etária (18). O consenso americano do doente pediátrico sugere que a percentagem do peso



corporal de referência, e o percentil do IMC sejam calculados e usados em decisões para tratamento clínico.

Nos doentes que desenvolvem cifose, deve ser utilizada a estatura máxima para calcular o IMC (20). Em doentes com determinadas características físicas, como no caso de doentes com membros inferiores desproporcionalmente altos e tronco curto, nos quais a musculatura é reduzida, ou em adolescentes com atraso pubertário, poderá ser encontrado um baixo IMC, sem associação a um défice de massa gorda (10). Num doente edemaciado, não deve ser usado o cálculo do IMC, pois pode mascarar um eventual estado de desnutrição (28).

6.2.3 Pregas e circunferências

Relativamente a outras medidas antropométricas, como a circunferência do braço e a prega tricipital, utilizadas em vários centros de tratamento, o consenso americano do doente pediátrico afirma que estas fornecem informação clínica acerca do desenvolvimento da massa não gorda e do armazenamento subcutâneo da massa gorda, respectivamente, usando os dados de referência de *Frisancho* (7).

Nos consensos europeus, pelo contrário, rejeita-se a utilização destas medidas (10), baseando-se em estudos cujos autores concluíram que a circunferência do braço e as pregas cutâneas são inapropriadas para uma monitorização detalhada na FQ. Alguns desses estudos indicavam que a subnutrição era sobrestimada, enquanto que outros, mais recentes, indicavam que a subnutrição era subestimada (28).

A terapia com corticoesteróides, num período curto, pode levar a uma significativa retenção de fluidos, afectando o peso corporal, e a longo prazo a uma

centralização do armazenamento de gordura corporal, influenciando a medição das pregas cutâneas (21).

6.2.4 Dados bioquímicos

Para avaliação do estado nutricional é importante a investigação dos seguintes parâmetros bioquímicos: hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, albumina sérica e/ou pré-albumina (10) e também a proteína de ligação do retinol (30).

A albumina sérica é um dos melhores indicadores do estado proteico e um bom marcador do stresse metabólico (30). No entanto, a sua semi-vida, de 20 a 30 dias, torna-a inadequada para avaliação de situações de evolução rápida, ao contrário da pré-albumina, cuja semi-vida é de 24 a 48 horas. Ambas são proteínas de fase aguda, correlacionadas negativamente com o fenómeno inflamatório. Portanto, quando na presença de um estado inflamatório, comum neste tipo de doentes, o metabolismo da albumina pode estar alterado, influenciando os níveis plasmáticos (31). Além destes, vários factores como a idade, co-morbilidades, hipervolemia, e perdas corporais podem influenciar as concentrações séricas de albumina (31). Portanto, é necessária uma análise crítica e atenta destes valores.

Quando o progresso clínico não é satisfatório deverá determinar-se ureia e electrólitos a fim de identificar depleção de sal ou pseudo síndrome de *Bartter*, que pode provocar atraso de crescimento (10).

6.3 Definição de subnutrição

Na FQ, a subnutrição é um problema clínico de grande importância (32). O consenso europeu de 2002 propôs que fossem considerados subnutridos os adultos com IMC inferior a 18,5 e as crianças com um valor de percentagem do peso corporal de referência inferior a 90% (10).

No consenso americano do doente pediátrico, estabeleceu-se como limite para subnutrição nas crianças um percentil inferior ao 5 para o comprimento ou a estatura, ou para percentagem do peso corporal de referência um valor inferior a 90%. Para o percentil peso-comprimento (até aos 2 anos) ou o percentil de IMC (dos 2 aos 20 anos) considera-se subnutrição para valores de percentil inferiores ao 10 (18) (Anexo 4). O consenso americano do doente adulto com FQ considera como indicador de subnutrição valores de IMC inferiores a 19 kg/m^2 (7).

Segundo *Hollander et al*, a partir de uma estimativa da percentagem de gordura corporal, pode considerar-se subnutrido o doente adulto do sexo masculino com valores inferiores a 10% e do sexo feminino com valores inferiores a 20% (28). Acrescenta que os doentes com IMC inferior a 18,5, especialmente aqueles com um peso inferior a 85% do peso corporal de referência, deveriam ser monitorizados regularmente por um nutricionista (28).

7 TRATAMENTO

A FQ é uma doença complexa e requer um tratamento holístico (20), através de uma intervenção multidisciplinar por uma equipa constituída primariamente por: médico, enfermeiro, nutricionista, assistente social, psicólogo, fisioterapeuta (12, 18, 33), e também farmacêutico e microbiologista (20). O tratamento não é curativo e deve prolongar-se por toda a vida, com o objectivo de manter um estilo de vida tão próximo do normal quanto possível, controlar as infecções respiratórias e assegurar uma nutrição adequada (2).

7.1 Tratamento da doença sinopulmonar

As medidas terapêuticas das manifestações pulmonares visam tratar as infecções respiratórias, prevenir a colonização, diminuir a mucosidade e aumentar o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (FEV_1).

A cinesiterapia respiratória e a drenagem brônquica constituem a base do tratamento quotidiano. Promovem a aceleração do fluxo expiratório, permitindo uma melhor autonomia do doente (5). A actividade física favorece a expectoração e reforça os músculos respiratórios (5), desempenhando um papel preponderante no bem-estar do doente, pelo que deve ser motivado para a sua prática desde cedo, de acordo com os gostos pessoais (2).

A administração de mucolíticos via oral durante a cinesiterapia respiratória permite uma melhor fluidificação das secreções brônquicas (5). São exemplo, a desoxirribonuclease recombinante humana(5), que hidrolisa o ácido desoxirribonucleico (5).

A sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes com FQ têm aumentado desde a introdução de novos antibióticos anti-pseudomonas, principalmente aminoglicosídeos, penicilina e cefalosporinas (2). As recomendações para o seu uso são variáveis, não havendo consenso nesta área relativamente ao início da terapia (profilaxia ou tratamento das infecções), ao tempo de aplicação e à frequência (2). Este tratamento, tal como todos os outros, deve ser considerado individualmente (2). Podem ser administrados por via oral, via inalatória ou endovenosa (5). Com a antibioterapia surgem novos problemas como o desenvolvimento de multirresistências bacterianas, a toxicidade da sua utilização a longo prazo (34) e interacções medicamentosas. Muitas das estratégias tratam a infecção, mais do que previnem (34).

Os broncodilatadores são indicados perante teste positivo de broncodilatação ou sinais de asma (5). A oxigenoterapia de longa duração é utilizada em estádios mais avançados da doença pulmonar, a insuficiência respiratória crónica grave (5), e tem como objectivo adiar a progressão da hipertensão pulmonar (15).

O transplante pulmonar representa uma importante opção terapêutica em doentes no estágio final da doença respiratória (5). Na literatura é muitas vezes referido o problema da subnutrição associado a este estágio. Foi observado que os doentes que sobrevivem até pelo menos um ano após transplante aumentam significativamente de peso (21). A gastrostomia poderá ser mais efectiva do que a ingestão oral para produzir ganho de peso. É importante maximizar a terapêutica enzimática de substituição para uniformizar e efectivar a absorção da medicação imunossupressora (21).

A utilização de corticoesteróides é habitual nos doentes com FQ, principalmente em três situações: a hiperactividade bronquial, a aspergilose broncopulmonar alérgica, e com o objectivo de diminuir a inflamação crónica das vias aéreas (15).

A medicação que visa a modelação do trânsito iónico, através da alteração da proteína *CFTR*, ainda está em estudo, para possível aplicação futura, assim como a terapia genética da FQ. Quando esta terapia for possível, deverá ocorrer nas primeiras semanas de vida, e idealmente, *in utero*, para evitar a degradação da função respiratória (4). Vários estudos mostram que há alguma expressão genética, ainda que transitória (4). Utilizando vectores virais e não virais (35), esta é a grande esperança como tratamento de futuro, mesmo que muito remota.

7.2 Tratamento da insuficiência pancreática exócrina

Para identificar os doentes que necessitam de terapêutica enzimática de substituição, assim como para monitorizar o sucesso da terapêutica, é importante obter evidências objectivas através de testes que avaliam a má absorção intestinal e a função pancreática.

A adequação da terapêutica enzimática de substituição deve ser avaliada pelo menos uma vez por ano, incluindo: dose, horários/tempos em que é administrada

e adequação ao conteúdo em gordura das refeições e das merendas (20). As enzimas funcionam melhor quando ingeridas antes das refeições ou merendas. Mas em refeições prolongadas, como em festas, as enzimas serão mais efectivas se distribuídas ao longo da refeição (18). As enzimas devem ser administradas com todos os alimentos e produtos lácteos incluindo fórmulas pré-digeridas e leite materno. Os triglicerídeos de cadeia média requerem menores quantidades de lipase do que os lípidos de cadeia longa. As cápsulas entéricas são preferíveis aos pós, devido ao revestimento resistente ao ácido, evitando a inactivação enzimática pela acção do ácido clorídrico (18). Os pais e os adolescentes devem aprender a dosear as enzimas consoante o teor em gordura da refeição ou merenda, baseados nas recomendações da equipa de tratamento. As escolas e os prestadores de cuidados devem ser alertados para a necessidade de enzimas a todas as refeições e merendas (18).

A dosagem enzimática pode ser calculada com base na quantidade de gordura ingerida em cada refeição. Geralmente, os doentes necessitam de 500 a 4000 Unidade Internacional (UI) de lipase por grama de gordura ingerida por dia. Este método mimetiza a secreção enzimática pancreática fisiológica, mas é mais trabalhoso no cálculo. Apesar de menos fisiológico, é mais frequente e conveniente determinar a dose de enzimas baseada no peso corporal. Os adultos devem iniciar com aproximadamente 500 UI lipase por kg de peso corporal por refeição, e metade da quantidade nas merendas. Se esta dosagem corrigir a má absorção de gordura, deve ser reduzida para o mínimo efectivo. Se os sintomas de esteatorreia persistirem, a dose deve ser aumentada de aproximadamente 150 a 250 UI lipase por kg por refeição até os sintomas melhorarem, até um máximo de 2500 UI por kg por refeição (ou 4000 UI lipase por grama de gordura por dia)

(18, 21). Recomenda-se não ultrapassar 10000 UI/kg/dia (7, 36) devido ao risco de ocorrência de colonopatia fibrosante (espessamento do revestimento interno do intestino grosso) (19, 36). Doses mais elevadas devem ser usadas com precaução e apenas quando os testes quantitativos mostrarem uma substancial melhoria na absorção (21).

Por vezes os sintomas abdominais persistem mesmo quando há um bom controlo da má absorção (coeficientes de absorção > 85%)(19), devido a outras causas que não a inadequação da terapêutica, como a obstipação (10), a colestase, a obstrução intestinal distal, a doença hepática ou vesicular, o refluxo gastroesofágico (7, 19). Todas as pessoas com FQ têm provavelmente algum grau de disfunção pancreática, mas as necessidades de terapêutica enzimática de substituição são variáveis e devem ser avaliadas individualmente. Apesar do tratamento regular, a má absorção de proteína e gordura pode permanecer. O muco excessivo no intestino grosso pode tornar-se uma barreira física na superfície absorptiva (19).

A forma activa das enzimas está protegida contra o meio ácido do estômago, por um revestimento sensível ao pH que é activado por um elevado pH no duodeno. Nos doentes com FQ, devido à reduzida produção de bicarbonato pelo pâncreas, que resulta num baixo pH no duodeno, o revestimento entérico das enzimas não se dissolve, pelo que as enzimas não são activadas na superfície absorptiva. Apenas com a ingestão de inibidores da bomba de prótons se consegue um aumento do pH duodenal e em consequência um aumento da acção enzimática. Num estudo realizado em ratos, com mutação do gene *CFTR*, conclui-se que as células epiteliais têm um poder tampão aumentado, especulando que este

mecanismo protector poderá explicar parcialmente a baixa incidência de úlceras pépticas em doentes com FQ (37).

7.3 Tratamento nutricional

Vários estudos investigaram a relação entre o estado nutricional e o estado da doença pulmonar na FQ, mas é difícil determinar qual a causa e qual a consequência (38). Todos eles concluem que o tratamento nutricional é de vital importância para os doentes com Fibrose Quística, pois existe uma forte relação entre o peso corporal e a função pulmonar, e os doentes em fase terminal estão quase sempre severamente subnutridos, sugerindo que um bom tratamento nutricional beneficia estes doentes (10). A pouca massa muscular é um forte preditor da sobrevivência, independentemente da função pulmonar, e das pressões parciais de oxigénio e dióxido de carbono (10).

7.3.1 Objectivos e princípios do tratamento

Os principais objectivos da equipa de profissionais de saúde são a prevenção da subnutrição e a intervenção precoce (7, 18), proporcionando um crescimento e desenvolvimento normais (23) de acordo com a adequação do peso para a estatura e o potencial genético (18).

O Nutricionista com especialidade em FQ (7, 10) tem o papel de aconselhar e educar os doentes sobre os princípios do tratamento nutricional: avaliação do estado nutricional; cálculo das necessidades energéticas e satisfação dessas necessidades em vários estádios de doença; terapêutica enzimática de substituição; terapêutica vitamínica (20).

Os objectivos do tratamento nutricional são:

1. Alcançar e manter o Peso de Referência;
2. Maximizar a ingestão alimentar;

3. Minimizar a má absorção e má digestão;
4. Prevenir deficiências nutricionais;
5. Monitorizar o aporte vitamínico e os seus níveis séricos;
6. Adaptar as recomendações alimentares à evolução de novas complicações (21).

O aconselhamento deve ser individualizado e de acordo com a idade e sexo do doente, e a intervenção nutricional deve satisfazer o estado nutricional, clínico e as necessidades do doente, incluindo a eficácia da absorção, o estado respiratório e os níveis de actividade física (20, 39). Além do acompanhamento em internamento, é imprescindível que o mesmo nutricionista faça o aconselhamento adaptado a ambulatório, de forma a dar continuidade ao tratamento (20). Este é um processo contínuo e envolvente, e com o aumento da idade do doente surge a responsabilidade do nutricionista promover o desenvolvimento das capacidades de auto-conhecimento e auto-tratamento (20). Anualmente deve ser feita uma avaliação nutricional completa no doente estável, e mais frequentemente no doente em risco ou subnutrido, através da combinação entre diário alimentar e entrevista alimentar. Deve incluir:

- Avaliação da ingestão alimentar e do estado nutricional (revisão da ingestão alimentar, incluindo o uso de infusões e terapias alternativas, e detecção de mudanças no estado nutricional ao longo do tempo);
- Avaliação da terapêutica enzimática de substituição (dosagem, horários e método de administração e grau de ajuste da dose ao conteúdo em gordura das refeições e das merendas);

- Funcionamento do tracto gastrointestinal (trânsito intestinal e frequência de defecação, detecção de sintomas da síndrome de obstrução intestinal distal ou de obstipação e registo das terapias associadas);
- Suplementação nutricional, oral e entérica;
- Suplementação vitamínica e mineral.

O tratamento nutricional terá de ser adequado às eventuais complicações associadas à FQ, como a Diabetes Mellitus, a doença hepática e a osteoporose (20). No doente adulto do sexo feminino é importante averiguar a necessidade de aconselhamento nutricional pré-concepcional (20).

Além da avaliação de peso na consulta, devem ser dadas instruções para a monitorização em domicílio, para que quando detectada uma alteração seja imediatamente comunicada (7).

Há duas características muito importantes do aconselhamento que devem ser sempre tidas em consideração: ser dado no tempo certo e suportado pela literatura científica apropriada. Deste modo, a prática da nutrição clínica deve basear-se na evidência e reflectir as investigações, as normas clínicas e os consensos actuais (20). Por sua vez, os consensos baseiam-se na limitada evidência disponível na literatura sobre FQ e na opinião dos peritos, portanto, como em todos os documentos, as recomendações estão sujeitas a alterações sempre que se surjam novos conhecimentos (18). O nutricionista deverá integrar uma equipa multidisciplinar, com ela fazer investigação, revisão sistemática dos tratamentos implementados e ser o recurso na área da nutrição para toda a formação, educação, desenvolvimento e suporte dos profissionais envolvidos (20).



7.3.2 Cálculo das necessidades energéticas diárias

Os doentes com FQ são aconselhados a ingerir uma alimentação que forneça 120% a 150% da energia recomendada para a população geral da mesma idade e sexo. Contudo, isto é apenas uma recomendação, porque na prática as necessidades energéticas para estes doentes são aquelas que os mantêm no peso corporal de referência, quando a má absorção está minimizada (21).

As necessidades energéticas determinam-se a partir dos gastos energéticos. Aproximadamente 60 a 70% do gasto energético total é determinado pelo gasto energético em repouso, 10 a 25% pela actividade física e 10% pelo efeito térmico dos alimentos (10). Para os doentes com FQ existe uma equação que é baseada na equação desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde, adicionada de factores de doença e de actividade (Anexo 5). Os resultados deste cálculo, quando comparados com os da calorimetria indirecta, subestimam o gasto energético em repouso em crianças com FQ (10). No entanto, não há um método ideal para o cálculo das necessidades.

Muitos investigadores defendem que há um maior gasto energético em repouso nos doentes com FQ, nem sempre associado ao aumento total, especialmente nos doentes estáveis com doença pulmonar moderada. Com algumas excepções, tem sido descrito que o gasto energético em repouso está aumentado em 7 a 35%. A doença pulmonar implica um trabalho extra dos músculos respiratórios, e um custo em oxigénio aumentado, levando ao dobro do gasto energético em repouso em relação aos indivíduos saudáveis (10).

7.3.3 Distribuição em macronutrientes

Para os doentes com FQ é recomendada a seguinte distribuição de macronutrientes: 35-40% Gordura (7, 39), 10-15% Proteína, 45-50% Hidratos de

carbono (39, 40). Do aporte proteico, dois terços deve ser fornecido em forma de proteínas de alto valor biológico (40).

7.3.4 Maximização da ingestão energética

A primeira etapa para promover uma alimentação hiperenergética deverá ser a maximização da ingestão energética a partir dos alimentos de consumo diário. Para isso, o doente deverá ser encorajado a fazer refeições e merendas ricas em gordura. O Nutricionista poderá apoiar o doente a seleccionar alimentos com maior densidade energética, e merendas adicionais para aumentar o aporte energético, como frutos secos, queijo, queques e batidos (7).

A tendência para restringir o consumo de gordura deve ser desencorajada, visto esta ser a fonte energética com maior densidade, além de melhorar a palatabilidade dos alimentos e ser necessária para manter níveis normais de ácidos gordos essenciais (7). Em geral, os doentes com FQ e insuficiência pancreática exócrina não estão em risco de desenvolver dislipidemias, enquanto que os doentes com função pancreática conservada poderão correr o risco, devendo por isso ser rastreados de acordo com as normas nacionais para a população em geral (7).

Foi demonstrado um ganho de peso significativo através do aconselhamento alimentar e da ingestão de alimentos hiperenergéticos do tipo caseiro (18).

7.3.5 Suplementação nutricional oral

A percentagem do Peso de Referência deve ser superior a 90% e idealmente superior a 95%. Quando essa percentagem se situa entre os 85% e 90% em crianças, ou o IMC é inferior a 18,5 kg/m² em adultos são geralmente

aconselhados os suplementos nutricionais orais (10) (Anexo 6). Estes não devem ser usados como substitutos de refeição (7, 21).

No estudo multicêntrico *CALICO* (38) avaliou-se a eficácia da suplementação proteica em crianças com FQ e subnutrição, habitualmente utilizada nestes doentes, mas não há evidência científica da sua aplicação por falta de estudos (38). Os resultados obtidos levaram a concluir que os suplementos prescritos durante um ano, comparados com o aconselhamento alimentar, não melhoram significativamente o percentil de peso corporal, e em última análise, o estado nutricional. Por sua vez, o aconselhamento por si só mostra-se satisfatório no tratamento de crianças moderadamente subnutridas (38). A falta de eficácia destes suplementos poderá justificar-se pela omissão da sua ingestão por parte das crianças, que não gostam, e por ser utilizado como substituto de refeição em vez de um complemento. (38). Outro facto importante a ter em consideração é que habitualmente estes suplementos são dispendiosos (38). Concluiu-se que os suplementos poderão ter um importante papel no tratamento de crianças subnutridas, durante episódios agudos de perda de peso, mas não devem ser tidas como parte essencial do tratamento de crianças moderadamente subnutridas (38). A utilização destes suplementos também poderá ser prática em doentes com horários muito preenchidos (18).



7.3.6 Suporte nutricional entérico e parentérico

A alimentação entérica inicia-se quando a suplementação oral não produz ganho de peso. A razão e os objectivos da alimentação entérica devem ser explicados ao doente e à família, e a sua aceitação e envolvimento deve ser avaliado de forma realista (18).

As fórmulas poliméricas (proteínas completas e ácidos gordos de cadeia longa) são tipicamente toleradas. Para atingir a densidade energética adequada é muitas vezes necessário o uso de fórmulas densamente energéticas (1,5 - 2,0 kcal/mL) (18). Alguns profissionais utilizam as fórmulas oligoméricas em doentes com excessiva anorexia ou com náuseas. A infusão nocturna é encorajada para promover níveis de ingestão normais durante o dia. Inicialmente, deverá ser administrada 30 a 50% das necessidades energéticas diárias durante a noite (18). Em crianças até um ano de idade, poderão ser necessárias 120 a 150 kcal/kg/dia para alcançar o crescimento normal e promover um desenvolvimento pulmonar normal, adequando ao ganho de peso, reservas de gordura e crescimento (18).

A alimentação entérica deve ser considerada quando a percentagem do Peso de Referência é inferior a 85%, em crianças e adolescentes, ou o IMC é inferior a 18,5 em adultos, valores que persistiram mesmo depois de já se ter usado suplementos orais (10) (Anexo 6). Uma boa opção para alguns doentes é a utilização de sonda nasogástrica durante a noite para um aporte energético suplementar durante o sono, maximizando a ingestão oral durante o dia. Este procedimento pode ser pouco tolerado e inconveniente por alguns doentes, particularmente os que têm doença pulmonar grave (7). Podem ser usados dia e noite em caso de infecção, perda de apetite, ou em doentes severamente subnutridos (21). Durante a noite deve ser dada, idealmente, por um período de 8 a 10 horas, iniciando suficientemente cedo para que a administração termine aproximadamente as 06h00, permitindo o ganho de apetite para o pequeno-almoço (39). Deve ser terminado pelo menos uma hora antes de iniciar a fisioterapia para evitar o vómito. O número total de enzimas deve ser equiparado às necessárias para uma ingestão de leite gordo, com ajustes de acordo com os

sintomas intestinais, a defecação e o ganho de peso. Geralmente administram-se as doses de enzimas antes de iniciar a alimentação e outra antes de adormecer (39).

Em determinados doentes, a utilização de gastrostomia ou jejunostomia poderá ser uma boa opção, pois leva a um ganho de peso sustentável e a um reduzido declínio na função respiratória (7). A escolha de suplementos entéricos deve ser individualizada, como aliás todo o tratamento. As fórmulas oligoméricas não requerem enzimas pancreáticas, mas as fórmulas poliméricas são geralmente bem toleradas quando acompanhadas de terapêutica enzimática (7).

A nutrição parentérica pode ser apropriada para um tratamento nutricional de suplementação energética a curto prazo em doentes severamente subnutridos (inferior a 75% do Peso de Referência), mas a via entérica é mais apropriada e segura para um suporte a longo prazo (7). A nutrição parentérica prolongada é raramente utilizada, pois os seus efeitos positivos são mínimos e as complicações múltiplas (7).

7.3.7 Vitaminas

Os doentes com insuficiência pancreática exócrina estão em risco de má absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) (7), pela agregação à gordura que não é absorvida (18). A maioria dos doentes está em risco de desenvolver deficiências clínicas ou sub-clínicas de vitaminas lipossolúveis. É importante estar alerta para a provável manifestação clínica de deficiência dessas vitaminas, por exemplo, cegueira noturna na falta de vitamina A (retinol); degeneração espinocerebral ou anemia hemolítica, na deficiência de vitamina E; doença óssea metabólica na deficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D); e defeito na coagulação na deficiência de vitamina K (7).

Em maior risco estão aqueles com má absorção muito mal controlada, fraca adesão ao tratamento, doença hepática, colectomia ou com um diagnóstico tardio (21). Mesmo os doentes com FQ adequadamente tratados com enzimas pancreáticas mantêm a má absorção das vitaminas lipossolúveis. Os ácidos biliares são necessários para a absorção de gordura e de vitaminas lipossolúveis e os doentes com FQ têm má absorção dos ácidos biliares assim como disfunção pancreática. Os doentes com doença hepática ou que têm alguma interrupção no ciclo enterohepático dos ácidos biliares estão em maior risco para má absorção das vitaminas lipossolúveis. Há uma ampla evidência de que os doentes com FQ têm falta de lípidos (18).

Anualmente, ou mais frequentemente se a situação clínica o justificar, deverão ser avaliados os níveis de vitaminas A, D e E, e sempre que se determinar os níveis séricos de protrombina determinar os níveis de vitamina K (20). Face aos dados obtidos procede-se ao ajuste das doses de suplementos vitamínicos (Anexo 7) (7). Contudo, o tema da suplementação vitamínica não é consensual e os estudos existentes são pouco consistentes. O relatório de consenso de 1992 da FQ sugere que as vitaminas A e D deverão ser dadas juntamente com as vitaminas hidrossolúveis, na forma de multivitaminas, assegurando um aporte adequado de vitaminas (41).

A ingestão de suplementos com vitaminas lipossolúveis deve ser feita ao mesmo tempo da refeição, para as quais são necessárias enzimas pancreáticas (10).

VITAMINA A. Alguns doentes continuam a ter um baixo nível sérico de retinol, apesar dos níveis hepáticos normais ou mesmo elevados dessa vitamina, indicando uma falha no transporte ou na mobilização das reservas hepáticas para outros tecidos. Níveis cada vez menores de proteínas de ligação do retinol,

poderão ocorrer em pelo menos 25% dos doentes com FQ, e podem dever-se a uma anomalia na produção hepática, a uma deficiência de zinco, ou a uma subnutrição proteico-energética. Como a proteína de ligação ao retinol é uma proteína de fase aguda, os seus níveis poderão estar diminuídos durante períodos de infecção, portanto devem ser interpretados com precaução (21). Tem sido sugerido que há um defeito na captura do retinol a nível intestinal pelas pessoas com FQ, não relacionado com o nível de má absorção de gordura. Baixos níveis séricos de vitamina A poderão ser preditores de uma fraca função pulmonar de doentes com FQ (21).



O β -caroteno, precursor da vitamina A, é um dos carotenóides presentes no plasma e um antioxidante mais eficaz do que a vitamina E, em baixos níveis de saturação de oxigénio. A suplementação de rotina com β -caroteno pode diminuir a peroxidação lipídica e melhorar os níveis dos ácidos gordos essenciais (21).

VITAMINA D. Dez a quarenta por cento dos doentes com FQ têm deficiência de vitamina D, e os grupos em maior risco são crianças mais velhas e adultos, e doentes residentes em latitudes nórdicas, que estão menos expostos ao sol (18). A deficiência em vitamina D poderá ser causada por má absorção, subexposição à luz solar e defeitos no metabolismo devido a doença hepática. Em vários estudos tem-se demonstrado que a densidade mineral óssea está significativamente diminuída em doentes com FQ em comparação com jovens adultos normais. Outras variáveis como actividade física, estado nutricional, hipogonadismo, uso de corticoesteróides, e citoquinas poderão contribuir para uma baixa massa óssea presente nestes doentes. Os níveis de vitamina D estão sujeitos a variações sazonais.

VITAMINA E. A vitamina E é um antioxidante, altamente hidrofóbica e a sua deficiência correlaciona-se com o grau de má absorção de gordura. Sinais neurológicos de deficiência de vitamina E respondem à suplementação se iniciada precocemente, mas são irreversíveis se o tratamento começa após a presença de lesões neurológicas. Anualmente devem ser monitorizados os níveis séricos de vitamina E e posteriormente ajustada a dose de suplementação. Os níveis séricos de α -tocoferol devem ser expressos numa razão tocoferol:lípidos totais (10). A razão tocoferol:colesterol+triglicéridos parece ser quase tão forte em identificar a deficiência de vitamina E como a razão tocoferol:lípidos totais (sensibilidade 95%, especificidade 99%) (42). A razão tocoferol:colesterol mostrou os melhores resultados (sensibilidade 86%, especificidade 94%) para as razões que apenas consideravam um tipo de lípidos (42). Cinco a dez por cento dos doentes com FQ continuam a ter baixos níveis de vitamina E apesar da suplementação (18). Até agora não há estudos de longa duração sobre a suplementação de vitamina E que mostrem um efeito benéfico na função pulmonar (21). No entanto sabe-se que as vitaminas lipossolúveis têm um papel importante e bem estabelecido na imunidade (21). Os oxidantes têm um papel decisivo no desenvolvimento de lesões pulmonares agudas e crónicas. O surfactante é o primeiro alvo dos oxidantes presentes no ar. O surfactante contém dipalmitoil-fosfatidil-colina, colesterol e fosfolípidos polinsaturados. A vitamina E tem um papel importante na protecção dos lípidos do surfactante contra a oxidação e conseqüentemente, contra a lesão pulmonar. As células alveolares do tipo II têm uma função primordial na síntese e secreção de lípidos do surfactante e suplementam o surfactante em vitamina E. As lipoproteínas de alta densidade são a fonte primária de vitamina E para as células do tipo II. A renovação da vitamina E por

transportadores lipídicos é mediada por, pelo menos, três receptores específicos das lipoproteínas de alta densidade. Uma deficiência temporária de vitamina E induz uma mudança reversível na expressão de marcadores pró- e anti-inflamatórios e dos marcadores que definem a apoptose, e reduz a produção de lípidos do surfactante nas células alveolares tipo II. Esta mudança metabólica das células tipo II favorece o desenvolvimento de lesões com manifestações clínicas como resposta a uma agressão adicional, como exemplo a hiperóxia (43). Relativamente à imunidade, verificou-se em vários estudos que a vitamina E melhora a função das células T, em parte pelo efeito directo sobre estas células. A vitamina E tem também um efeito significativo sob os genes associados à regulação do ciclo celular (44). Os doentes com FQ têm habitualmente uma formação aumentada de radicais livres de oxigénio de neutrófilos activados, devido à inflamação pulmonar crónica e uma deficiência em antioxidantes devido à insuficiência pancreática exócrina, no que resulta um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes. Consequentemente, os radicais livres provocam a peroxidação lipídica dos ácidos gordos insaturados das estruturas lipídicas. Tem sido sugerido que um eficiente aporte de antioxidantes poderá controlar a lesão tecidual (41).

VITAMINA K. Os factores de risco para desenvolver deficiência em vitamina K na FQ são insuficiência pancreática, doença hepática e uso prolongado de antibióticos de largo espectro, devido à destruição da flora intestinal produtora desta vitamina. Na prática, a deficiência de vitamina K é praticamente universal, e a suplementação deverá ser feita de forma rotineira (21), apesar de permanecer alguma controvérsia (7). Para assegurar um aporte adequado de vitamina K aos doentes que fazem ciclos de antibióticos frequentemente ou os que têm história

de hemoptises deve ser dada uma dose adicional de vitamina K, de 2,5 - 5 mg por semana (7).

7.3.8 Sais minerais

Têm sido descritos na FQ baixos níveis de alguns sais minerais.

CÁLCIO. Em muitos estudos foram encontrados baixos níveis de cálcio e uma baixa densidade óssea em doentes com FQ, levando ao desenvolvimento de osteopenia e osteoporose (18). Assim, é indicado a sua suplementação sempre que através da alimentação não se obtenha a quantidade recomendada (10).

ZINCO. O défice de zinco é difícil de detectar pois pode estar associado a níveis plasmáticos normais. A suplementação em zinco pode ser considerada em crianças com atraso de crescimento ou com baixa estatura, num período de seis meses (18). É conhecido que a deficiência em zinco afecta os níveis de vitamina A, pelo que a suplementação em zinco deve ser ponderada em doentes com baixos níveis de vitamina A ou os que têm cegueira noturna que não melhora com a suplementação em vitamina A (18).

FERRO. Os doentes do sexo feminino menstruados, como na população feminina em geral, poderão necessitar de suplementação em ferro para prevenir anemia por deficiência em ferro, que deve ser distinguida de anemia resultante de doença crónica (7). Em caso de infecção, os níveis de ferro poderão baixar, como resposta corporal normal. A suplementação de rotina de ferro não é recomendada, pois este tem um importante papel na propagação de radicais livres e podem potenciar o crescimento da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. (21). A ferritina é frequentemente usada como índice do estado do ferro, mas sendo de fase aguda pode estar artificialmente elevada em doentes com FQ devido ao persistente estado de inflamação (18). Células de quase todas as

formas de vida necessitam do ferro para sobreviver, replicar-se e desenvolver diferentes processos. Tem um papel central na eritropoiese, mas também está envolvido em muitos outros processos intracelulares nos tecidos corporais, incluindo o transporte de oxigénio, a transferência de electrões, a síntese de ácido desoxirribonucleico, a oxidação pelo oxigénio e pelo peróxido de hidrogénio, mantendo assim uma estrutura normal e funcional de virtualmente todas as células dos mamíferos (45).

SÓDIO. As crianças com FQ estão em risco de hiponatrémia devido à perda de sal através da pele. Por essa razão estes doentes são aconselhados a ingerir uma alimentação rica em sal (18). Esta recomendação deve ser principalmente tomada em consideração nos meses de Verão e em locais de clima quente. Antes da introdução de alimentação diversificada aos bebés com FQ deve ser administrada suplementação de sódio (18).

8 COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À FQ

Com o aumento da esperança de vida dos doentes com FQ, aumentou a incidência das complicações associadas que são dignas de atenção específica (21). As mais frequentes são: Diabetes Mellitus, doença hepática, doença renal e osteoporose (46).

8.1 Diabetes Mellitus relacionada com a FQ

A incidência da Diabetes Mellitus relacionada com a FQ varia entre 2,5 a 15% (10), aumentando consideravelmente com a idade, e a intolerância à glicose atinge cerca de 75% dos doentes com FQ (21). Esta complicação tem um impacto significativo a nível nutricional. As hiperglicemias sustentadas poderão influenciar negativamente o peso e a função pulmonar e levar ao desenvolvimento de complicações microvasculares (21). Aproximadamente metade dos adultos

desenvolve Diabetes Mellitus relacionada com a FQ, que está associado a um aumento da mortalidade (46), portanto o rastreio deve fazer parte da rotina de avaliação (21).

O rastreio deve ser feito em todos os doentes com indicação para alimentação entérica. Se os níveis de glicemia forem superiores a 180mg/dL é indicada insulina. Também deve proceder-se da mesma forma nos doentes a fazer corticoterapia ou nos que não estão a aumentar de peso (18).

A pesquisa da hemoglobina glicosilada A1C não deve ser usada para detectar novos casos, mas apenas para monitorizar os níveis glicémicos (10), que reflectem os dois a três meses anteriores (47).

A Diabetes Mellitus relacionada com a FQ partilha características da diabetes tipo 1 e tipo 2, mas é uma entidade clínica distinta (Anexo 8). A causa primária é a insuficiência insulínica, mas também é influenciada por condições peculiares da FQ: subnutrição, infecções agudas e crónicas, gasto energético elevado, deficiência em glicagina, má absorção, trânsito intestinal anormal, crescimento bacteriano e disfunção hepática (10). Como a insulinopenia é a causa da Diabetes Mellitus relacionada com a FQ, a insulina é a terapêutica mais adequada e a única recomendada (48). A decisão para iniciar a terapêutica insulínica é baseada no perfil de glicemia e no estado clínico. O tratamento leva a um ganho de peso e a uma melhoria na função pulmonar, mas a sobrevivência a longo prazo é ainda reduzida. Exacerbações infecciosas, tratamento sistémico com corticoesteróides e a gravidez estão também associados a necessidades aumentadas de insulina devido ao seu défice (20).

Os antidiabéticos orais devem ser evitados nestes doentes, até o surgimento de novos estudos que apontem o contrário. A metformina, um anti-diabético oral que

reduz a resistência à insulina, é contra-indicada em doentes com Diabetes Mellitus relacionada com a FQ devido ao risco de acidose láctica fatal quando em presença de hipóxia e a ocorrência de efeitos laterais gastrointestinais como dor abdominal, náusea e diarreia, inaceitáveis para a maioria dos doentes com FQ (47). Relativamente ao uso das sulfonilureias, há um acordo teórico relativamente à sua potencial acção de ligar e inibir o *CFTR* e assim interferir com novas terapias implantadas para melhorar a função da *CFTR* (47)

O tratamento nutricional da Diabetes Mellitus relacionada com a FQ tem como princípios a garantia de um controlo glicémico e a manutenção do aporte energético (21). O objectivo global desta terapêutica é atingir uma condição metabólica óptima para um normal funcionamento celular e um crescimento normal com o mínimo de hipoglicemias (21).

As recomendações nutricionais visam uma ingestão energética elevada, com um aporte aumentado de gordura para manter o peso corporal (40% do valor energético total). Não há recomendações específicas para o tipo de gordura (47). No entanto, estudos mais recentes referem um aumento de doentes com hipertrigliceridemia e hipercolesterolémia, sugerindo que se poderá vir a desenvolver doença macrovascular à medida que os doentes vivem mais anos, sendo neste caso necessário reformular as recomendações (47).

A redução proteica poderá não ser apropriada na nefropatia diabética devido ao risco potencial de má nutrição (47). Neste doentes é raramente indicada a restrição de sal. Devido às intercorrências frequentes da doença é importante uma adequação do aporte nutricional (47).

No que respeita à suplementação nutricional, deverá ser enquadrada na alimentação, preferindo os suplementos poliméricos feitos à base de leite, e a insulina deve ser ajustada (49).

Nos doentes com Diabetes Mellitus relacionada com a FQ, aos quais é introduzida alimentação entérica deve ser cuidadosamente monitorizada a glicemia e ajustada a insulina (49). O suporte nutricional mais invasivo, a nutrição parentérica, deve ser reservado para períodos curtos, como por exemplo, após cirurgia gastrointestinal ou complicações da síndrome do intestino curto, e os doentes que recebem esta nutrição devem ser constantemente monitorizados (49).

O aconselhamento nutricional e alimentar visa:

- Assegurar a ingestão de hidratos de carbono do tipo polissacarídeos em todas as refeições, especialmente antes de deitar;
- Assegurar a ingestão das refeições habituais e das merendas;
- Permitir doces com açúcar, no final das refeições;
- Não restringir o conteúdo em gordura da alimentação;
- Encorajar a ingestão de bebidas sem açúcar entre as refeições (excepto durante um episódio agudo de doença);
- Não beber mais de 2 a 3 unidades de álcool a qualquer altura e nunca beber com estômago vazio;
- Desencorajar o uso de produtos contendo açúcares álcool, como o sorbitol, devido à elevada osmolaridade, provocando um efeito laxativo.

Em caso de conflito, o tratamento da FQ deve sobrepor-se ao da Diabetes Mellitus relacionada com a FQ (50).



8.2 Doença hepática

Quase todos os doentes com FQ têm algum grau de fibrose hepática, e em 5 a 10% progride para uma doença hepática com cirrose biliar e hipertensão portal (2). Nalguns recém-nascidos a icterícia é prolongada e pode ser indício de FQ (2). Uma percentagem significativa de doentes com FQ tem evidência bioquímica, imagiológica ou clínica de doença hepática. A prevalência encontrada é muito variável, entre 2 a 37%. Esta é considerada uma complicação precoce da FQ, secundária ao bloqueio dos pequenos ductos biliares (51), com secreções espessas, com o conseqüente desenvolvimento progressivo de colestase, e eventualmente fibrose biliar e hipertensão portal (21). Muitos casos são detectados no rastreio de rotina. Uma pequena proporção apresenta varizes esofágicas com hemorragia, ascite e icterícia persistente (51). O risco de desenvolver hepatopatia é maior nos doentes que apresentam diagnóstico mais precoce e nos de maior gravidade, evidenciando que a hepatopatia possa fazer parte de uma forma mais grave da doença (52).

Muitos doentes têm perdas acrescidas de sais biliares no intestino. A deficiência em sais biliares compromete a lipólise levando a uma redução na absorção de gordura em mais de 50% (10).

Há evidências de que o ácido ursodesoxicólico utilizado no tratamento bioquímico da doença hepática tem um efeito benéfico nos níveis de enzimas hepáticas, mas o efeito na melhoria do estado nutricional não é conhecido (10). O estado nutricional destes doentes é beneficiado com o transplante hepático (10). Num artigo de revisão sobre o ácido ursodesoxicólico é discutida a sua utilização crónica em crianças com doença hepática, e os seus efeitos de redução dos sintomas clínicos, melhoria dos parâmetros bioquímicos e mesmo do aspecto

histológico do órgão afectado são evidenciados (53). A terapêutica deverá ser instituída no sentido de melhorar a qualidade de vida, reduzir a incidência de complicações e adiar o transplante de fígado até a criança ser mais velha (53). O ácido ursodesoxicólico poderá melhorar a secreção de bicarbonato e o fluxo de bile (10).

O objectivo da intervenção nutricional em doentes com FQ e doença hepática é maximizar a ingestão energética, e consegue-se com uma elevada frequência de refeições, merendas e bebidas densamente energéticas, e em pequenas quantidades. Se necessário deve recorrer-se à sonda nasogástrica (21).

O benefício da gastrostomia deve ser cuidadosamente ponderado no doente com varizes gástricas ou esplenomegalia devido ao risco de hemorragia. Uma restrição moderada de sódio poderá aliviar a ascite. A suplementação em vitamina K é geralmente necessária (21), para correcção das alterações da coagulação.

O tratamento das manifestações hepatobiliares crónicas inclui prevenção e correcção da má nutrição, tratamento precoce com ácido ursodesoxicólico, tratamento específico da hipertensão portal e da falência hepática e transplante hepático (20).

8.3 Deficiência em ácidos gordos essenciais

Os doentes com FQ, com função pancreática preservada ou com insuficiência pancreática (18), têm um elevado risco de desenvolver défice em ácidos gordos essenciais, ácidos linoléico e α -linolénico (10).

Apesar dos sinais e sintomas serem raros, esta deficiência deve ser considerada em doentes no primeiro ano de vida com atraso de crescimento (18). Alguns estudos relatam níveis reduzidos de ácidos gordos polinsaturados de cadeia

longa omega-3, como o ácido eicosapentanóico e o docosahexanóico, formados a partir dos ácidos gordos essenciais. Relativamente ao ácido araquidónico, um ácido gordo polinsaturado de cadeia longa omega-6, os dados são controversos, pois tanto aparece com níveis normais, como baixos ou até mesmo elevados. Uma desregulação dos níveis dos ácidos gordos essenciais e dos ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa têm como consequência uma série de alterações, a nível das funções da membrana celular e da célula, lesões da pele, alteração das funções imunitária, renal, hepática e pulmonar (10).

Na FQ estão alterados os mecanismos de transporte pelos quais os lípidos alimentares são digeridos, emulsionados e atravessam as células intestinais para ser translocados para o plasma na forma de quilomícrons (54).

Possíveis mecanismos para a depleção de ácidos gordos polinsaturados incluem a má digestão e má absorção de lípidos da alimentação, assim como o baixo peso e o balanço energético negativo com o aumento na β -oxidação dos ácidos gordos polinsaturados. Também a infecção pode contribuir para a depleção de antioxidantes e para o stresse oxidativo, proporcionando a peroxidação dos ácidos gordos polinsaturados. Especula-se que o metabolismo anormal dos ácidos gordos é um problema primário, e não secundário à má absorção (18).

A síndrome do intestino curto pode agravar a má absorção, da qual resultam níveis de ácidos gordos essenciais diminuídos e atraso de crescimento.

Num estudo verificou-se que a terapia com ácido ursodesoxicólico durante seis meses produziu uma melhoria nos níveis de ácidos gordos essenciais (10). Num outro estudo mais recente provou-se que a suplementação de docosahexanóico durante seis semanas, com uma dose de 70mg/kg/dia, aumentava os níveis tecidulares de docosahexanóico nos doentes com FQ (55). Relativamente aos

níveis vitamínicos e às funções hepática e pulmonar não se encontrou diferença significativa (55).

Os óleos vegetais como óleo de linhaça, de canola e de soja, e peixes gordos de água salgada são ricos em ácido linolénico, e uma boa fonte de energia, e podem ser recomendados. O leite materno contém docosa-hexanóico e deve ser incentivado nos lactentes (18).

8.4 Insuficiência renal crónica

Os doentes com FQ estão cronicamente expostos a vários factores potencialmente nefrotóxicos, incluindo as infecções bacterianas com os imuno-complexos associados, e os antibióticos usados no tratamento (56).

As complicações renais, incluindo amiloidose-AA secundária, que é rara, e a nefropatia por imunoglobulina A, estão descritas na literatura, associadas ao aumento da idade destes doentes. Num estudo realizado com cinco doentes, concluiu-se que a inflamação crónica e a duração da doença são factores de risco bem conhecidos para o desenvolvimento da amiloidose sistémica reactiva (57). Recomenda-se vigilância da função renal nos adultos, e biópsia renal nos doentes com proteinúria de causa indeterminada (57). No caso da amiloidose, o compromisso renal é um dado frequente, acarretando sempre um mau prognóstico da doença (1).

Os rins, tal como o sistema nervoso e as glândulas endócrinas, costumam de base estar íntegros (1).

8.5 Osteopenia e Osteoporose

A osteopenia e a osteoporose têm sido descritas tanto em adultos como em crianças com FQ (10). Alguns estudos em adultos, detectaram uma frequência de 50 a 75% dos doentes com baixa densidade óssea (58).

A insuficiência pancreática exócrina acarreta muitos riscos para a saúde óssea (58): atraso no crescimento, reduzida massa corporal (59), atraso no desenvolvimento pubertário, má absorção de cálcio, magnésio, e vitaminas lipossolúveis e doença hepatobiliar (18).

Os doentes aos quais é recomendado uma monitorização regular a nível ósseo incluem-se nas seguintes situações: candidatos a transplante de órgão ou pós-transplante, doença pulmonar terminal, fractura óssea associada a pouca actividade física, uso crónico de corticoesteróides, atraso no desenvolvimento pubertário e subnutrição (18).

A saúde óssea pode ser avaliada pela história (fracturas, etc.), exame físico (lombalgias, atraso crescimento), avaliação radiológica e laboratorial. A densidade mineral óssea e a composição corporal deverão ser determinadas pela densitometria de dupla energia de raio X, fazendo parte da avaliação nutricional em todos os doentes com FQ com mais 10 anos (20). Através deste método também se determina a massa gorda e a massa não gorda (10). Não há um consenso quanto à sua periodicidade, apenas que o seu registo sequencial poderá ser útil em planeamentos futuros relativos ao tratamento e em determinar uma posição de consenso futura (20).

Os doentes com 8 anos ou mais anos em risco de má formação óssea deverão ser avaliados pela densitometria de dupla energia de raio X, e determinados anualmente os níveis séricos de cálcio, fósforo, hormona paratiróide, e a 25-hidroxivitamina D (18). Para além disso, deve ser feita a história alimentar para avaliar a ingestão de cálcio e de vitamina D. Os níveis séricos anormais devem ser corrigidos através de tratamento (18).

O tratamento inclui o incentivo à prática de actividade física indutora de ganho de massa não gorda, à exposição solar para promover a formação de vitamina D, a manutenção de um bom estado nutricional, o tratamento das infecções pulmonares, e a suplementação com cálcio e vitamina D (7, 18).

9 GRAVIDEZ

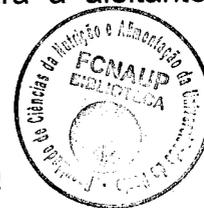
Com o aumento de esperança de vida dos doentes com FQ, surgem novas questões, relativas à saúde reprodutiva e à gravidez (21). Quando presente deve ser considerada de risco (7), pois há um aumento na morbilidade e mortalidade materna. Em caso de doença em fase avançada, subnutrição ou diabetes, deve ser contra-indicada (7).

É importante otimizar o estado nutricional no período pré-concepcional para garantir um resultado óptimo na gravidez e saúde materna. Poderá ser necessária suplementação oral ou entérica, com vista a um ganho de peso pelo menos 10 kg durante a gravidez (60). Deverão ser dados os conselhos normais relativos à suplementação de ácido fólico, ferro e à alimentação segura (7). É sugerida uma monitorização cuidadosa da ingestão alimentar de vitamina A, incluindo suplementos alimentares e vitamínicos, e dos níveis séricos de retinol ao longo da gravidez (7).

É essencial proceder a um tratamento adequado das infecções pulmonares e seleccionar os medicamentos menos nocivos para o feto (7).

Relativamente à amamentação, algumas mães poderão ser incapazes de o fazer com sucesso, por não conseguirem acompanhar as crescentes necessidades energéticas, alguns medicamentos poderão ser transferidos para o leite materno, e os níveis de vitaminas lipossolúveis e de ácidos gordos essenciais poderão estar reduzidos. Contudo, o leite materno parece ter uma concentração de sódio

normal. A amamentação poderá ser bem sucedida sempre que a doente é capaz de uma ingestão extra de 500 kcal, tal como é necessário para a aleitante saudável (7).



10 QUALIDADE DE VIDA DO DOENTE COM FQ

À data do diagnóstico de Fibrose Quística inicia-se um longo processo de adaptação às implicações da doença por parte dos pais, e aos sintomas e limitações inerentes por parte do doente. A vida será vivida com a FQ como centro, em vez de, na periferia (22). De modo semelhante, os doentes diagnosticados na idade adulta experimentam um período de adaptação psicológica, que pode incluir choque emocional, negação, revolta, depressão, devendo estas reacções ser reconhecidas pela equipa de saúde (6). O adulto com FQ deseja uma vida tão normal quanto possível e procura a sua independência e o controlo da situação.

Os factores de stresse presentes na FQ são a natureza crónica e progressiva da doença e suas complicações, uma possível morte precoce, o regime terapêutico complexo e dispendioso a nível de tempo diariamente, o faltar ao trabalho ou à escola, a imagem corporal, a relação com os pares, as relações íntimas, o ter filhos e o construir uma carreira (61). A interpretação individual destes factores e o modo de lidar com eles (*coping*) influencia a Qualidade de Vida. Quando encarados de forma positiva facilita a adesão ao tratamento e favorece uma melhor progressão da doença. O suporte familiar e social, juntamente com uma boa função pulmonar são um preditor de um melhor nível psicológico, que poderá ter implicações para uma intervenção clínica (62). Mas cada doente é único, por isso deve ser abordado individualmente (61).

É importante reconhecer que a não adesão ao tratamento, que atinge 50% nas doenças crónicas, é regra e não excepção, portanto deve tentar compreender-se os factores que influenciam esse comportamento, discutir com o doente ou os prestadores de cuidados a importância do tratamento e tornar possível a auto-monitorização, para tornar a vida mais livre (22). A simples prescrição de uma nova terapia por parte do médico, deve ser correctamente avaliada e pensadas as suas implicações, que podem ser um encargo acrescido (63).

Planear uma viagem é complicado, mas é possível com o apoio incondicional da família e também da equipa dos profissionais de saúde.

Para o doente adolescente o encontro com outros doentes pode ser sentido como um acontecimento marcante, que o ajuda a diminuir a sensação de diferença e a trocar experiências de vida (22). Os adolescentes podem também vivenciar uma superprotecção dos pais, e uma dificuldade no planeamento do futuro. É importante ser realista para planear uma carreira, de preferência com horários flexíveis e que seja possível trabalhar em casa (7).

Para os prestadores de cuidados de uma criança com FQ podem surgir aspectos positivos que devem ser valorizados, como os sentimentos aumentados de satisfação e recompensa pessoal, uma maior apreciação do presente e uma maior consciencialização para as qualidades positivas (22).

A dimensão humana deve ser parte integrante de qualquer tratamento, e é através dela que o doente percebe a sua doença e poderá percorrer a vida com melhor qualidade (22).

A FQ é uma doença complicada, e os seus doentes vêm-se muitas vezes confrontados com situações difíceis de ultrapassar sem a ajuda de uma associação empenhada na defesa dos seus interesses, assim como na sua

qualidade de vida. Existe um conjunto de associações que lutam diariamente pelo bem-estar destes doentes e pelo progresso no conhecimento desta doença (Anexo 9).

11 ANÁLISE CRÍTICA

Esta monografia tem como limitação a própria pesquisa bibliográfica que serviu de base para a sua elaboração, já que a selecção dos inúmeros artigos e o acesso aos pretendidos nem sempre é fácil. Além disso, muitas das recomendações aqui citadas são o resultado de consensos e não de evidências científicas, e mesmo estas são temporais, alterando-se com o surgimento de novos estudos.

No futuro são necessários estudos longitudinais, e existência de evidência científica, em várias áreas por explorar ou ainda pouco claras. São exemplo: a relação actividade física, crescimento, ingestão alimentar e densidade mineral óssea (59); doses de vitaminas e situação clínica; doses, tempos e melhoria de actuação das enzimas para o tratamento enzimático de substituição. Muitos outros temas necessitam esclarecimento como a suplementação de ácidos gordos essenciais, e do ácido ursodesoxicólico, quanto às doses e situações clínicas específicas; a relação entre a percepção da imagem corporal e comportamento alimentar nestes doentes muitas vezes subnutridos; a própria avaliação antropométrica e do estado nutricional.

Na pesquisa efectuada deparei-me com a escassez de protocolos de acção e de monitorização na área da nutrição.

Relativamente à investigação na área genética, há um grande caminho a percorrer, desde o tratamento genético *in utero*, ao conhecimento das funções da *CFTR* e relações com outras proteínas ou outras moléculas e estruturas dentro da célula, à relação genótipo e fenótipo e ao conhecimento de genes modificadores.

Na área do sistema respiratório é importante aprofundar os mecanismos moleculares de inflamação e infecção, e estabelecer recomendações quanto à terapêutica profiláctica ou de tratamento, aos tempos de erradicação das colónias de bactérias e às doses de antibióticos.

Ainda há muitos temas controversos que necessitam esclarecimento, pois não há consenso entre as diversas especialidades.

Quanto à aplicabilidade das recomendações nutricionais, diria que serão muito úteis junto dos doentes e familiares quando dadas por um nutricionista de forma clara e simples, adaptada à realidade do doente, porque complicada já basta a sua vida.

Em Portugal existe apenas um centro de tratamento, sendo seguidos os restantes doentes em consulta individualizada. Da análise deste panorama e tendo em mente a importância do apoio de uma equipa multidisciplinar, considero essencial a criação de mais centros especializados, onde o doente poderá obter uma melhor assistência, sempre actualizada e com todos os meios disponíveis e vocacionados para a sua doença (33). A vantagem dos centros de tratamento prende-se com a concentração de experiência clínica no diagnóstico e no tratamento destes doentes, levando a um melhor conhecimento da doença pelos profissionais de saúde, à realização de diagnósticos com maior fiabilidade, à investigação, à promoção de consensos nacionais, e à divulgação da FQ pela população em geral. Nestes centros seriam recolhidos os dados para o registo nacional, importante ferramenta para investigações (10), e decidir-se-ia sobre um possível rastreio neonatal (33).

A elaboração desta monografia foi para mim muito enriquecedora, pois proporcionou-me a investigação através de revisão bibliográfica numa área que

desconhecia mas que considero fascinante. O que mais aprecio é a abrangência e importância da intervenção nutricional nestes doentes, em que muitos sistemas são afectados, por isso é necessário conhecer muito bem a fisiologia humana, a área nutricional, e saber trabalhar em equipa, o que é um grande desafio!

No final de a redigir, a curiosidade acentuou-se e gostaria de no futuro contribuir para uma melhor compreensão e tratamento desta doença, especificamente no tratamento nutricional, contribuindo assim para melhorar a qualidade de vida dos doentes.

12 CONCLUSÃO

Nos doentes com FQ é fundamental uma intervenção nutricional precoce e continuada, que está relacionada com uma melhor função pulmonar. O estado nutricional destes doentes tende a agravar-se com a idade, a par do aumento da probabilidade de surgirem novos factores de risco como a diabetes e a doença hepática, que podem afectar a qualidade de vida e a sobrevivência.

As necessidades energéticas são muito variáveis, e resultam da complexa interacção entre patofisiologia, factores ambientais e genéticos. Por essa razão nenhuma estratégia específica de tratamento funciona para todos os doentes, sendo essencial formular individualmente o aconselhamento nutricional e alimentar de cada doente com FQ, por um nutricionista experiente e conhecedor desta área tão difícil como fascinante.

O tratamento da Fibrose Quística é um desafio constante para todos os profissionais de saúde, especificamente para o Nutricionista. Promover a intervenção precoce é predizer uma melhor qualidade de vida para estes doentes!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sotto-Mayor R. Fibrose Quística. In: Freitas e Costa M, editor. Pneumologia na Prática Clínica. 3ª ed. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 1997. 443-77.
2. World Health Organization Human Genetics Programme, International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association, Silva F, Dodge JA. Guidelines for the diagnosis and management of Cystic Fibrosis. WHO; 1996.
3. Maitra A, Kumar V. Genetic and Pediatric Diseases. In: Robbins SL, Kumar V, Cotran RS, editores. Basic Pathology. 7 ed. Philadelphia: Saunders; 2003. 248-51.
4. Regateiro FJ. Manual de Genética Médica. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2003.
5. Hubert D. Mucoviscidose. EMC - Médecine. 2005; 2(1):34-41.
6. WHO, editor. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis; 19/06/2002; Italy. Geneva: WHO; 2004. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS.
7. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004 Annual Data Report. In: Cystic Fibrosis Foundation, editor. Maryland; 1999. Disponível em: <http://www.cff.org/UploadedFiles/publications/files/2004%20Patient%20Registry%20Report.pdf>.
9. APIFARMA. Associação Nacional de Fibrose Quística (ANFQ). Notas de uma parceria APIFARMA/ Associações de doentes. 2001.
10. 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.
11. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of Disease: Cystic Fibrosis [Review Articles]. N Engl J Med. 2005; 352:1992-2001.
12. WHO, editor. Classification of Cystic Fibrosis and Related Disorders; 03/06/2000; Sweden. WHO; 2000. Report of a joint WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN Meeting.
13. Laboratory of Lap-Chee Tsui, International Cystic Fibrosis genetics research community. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2006. [actualizado em: 26-Jul-2006; citado em: 08-Ago-2006]. CFMDB Statistics. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
14. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998; 132(4):589-95.
15. Moreno RMG, Posadas AS. Fibrosis Quística. Madrid: Ergon 2005.
16. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61(7):627-35.
17. Stern RC. The Diagnosis of Cystic Fibrosis [review article]. N Engl J Med. 1997; 336(7):487-91.

18. 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.
19. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(1):35-49.
20. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005; 4(1):7-26.
21. Dowsett J. An overview of nutritional issues for the adult with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2000; 16(7-8):566-70.
22. Silva FD, Boavida C. O Lado Humano na Fibrose Quística. *Nascer e Crescer.* 2000; 9(1):18-21.
23. Kilfoil M, Lester L. Nutrition Monitoring in Adults with Cystic Fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 2005:555-6.
24. CDC - NCHS. National Center for Health Statistics. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2000. [atualizado em: 21-Jul-2006; citado em: 29-Set-2006]. 2000 CDC Growth Charts: United States. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>.
25. Poustie VJ, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Reliability of percentage ideal weight for height. *Arch Dis Child.* 2000; 83(2):183-4.
26. 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.
27. Metropolitan Life Insurance Company. Metropolitan height and weight tables. *Statistical Bulletin.* 1983; 64:1-9.
28. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JH, Van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105(4):549-55.
29. WHO. Global Database on Body Mass Index. WHO; 2006. [atualizado em: 29/09/2006; citado em: 29/09/2006]. Disponível em: <http://www.who.int/bmi/index.jsp>.
30. Benabdeslam H, Garcia I, Bellon G, Gilly R, Revol A. Biochemical assessment of the nutritional status of cystic fibrosis patients treated with pancreatic enzyme extracts. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67(5):912-8.
31. Santos NSJ, Draibe SA, Kamimura MA, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev Nutr.* 2004; 17(3):339-49.
32. Wilson DC, Pencharz PB. Nutrition and cystic fibrosis. *Nutrition.* 1998; 14(10):792-5.
33. Implementation of cystic fibrosis services in developing countries: memorandum from a Joint WHO/ICF(M)A meeting. *Bull World Health Organ.* 1997; 75(1):1-10.
34. Davies JC. Current and Novel Antimicrobial Approaches. In: Bush A, Alton E, Davies J, Griesenbach U, Jaffe A, editores. *Cystic Fibrosis in the 21st Century.* Basel: Karger; 2006. 180-86.
35. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001; 85(1):62-6.
36. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1997; 336(18):1283-9.

37. Hirokawa M, Takeuchi T, Chu S, Akiba Y, Wu V, Guth PH, et al. Cystic fibrosis gene mutation reduces epithelial cell acidification and injury in acid-perfused mouse duodenum. *Gastroenterology*. 2004; 127(4):1162-73.
38. 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.
39. Gavin J. Nutritional care. In: Peebles A, Connett G, Maddison J, Gavin J, editores. *Cystic Fibrosis Care - A Practical Guide*. Elsevier 2005. 7, p. 109-29.
40. Arias MM, Bozano GP, Osés JS, Allué IP. Fibrosis quística: aspectos nutricionales. *An Esp Pediatr*. 2001; 54(6):575-81.
41. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(1):108-16.
42. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD, Davis M. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem*. 1986; 23 (Pt 5):514-20.
43. Kolleck I, Sinha P, Rustow B. Vitamin E as an antioxidant of the lung: mechanisms of vitamin E delivery to alveolar type II cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(12 Pt 2):S62-6.
44. Han SN, Adolfsson O, Lee CK, Prolla TA, Ordovas J, Meydani SN. Vitamin E and gene expression in immune cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1031:96-101.
45. Morris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron--a dangerous partnership in inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995; 27(2):109-22.
46. Heilmann M. Cystic Fibrosis as a multisystem disorder - Diabetes mellitus, liver and kidney disease, osteoporosis. *Atemwegs - und Lungenkrankheiten*. 2005; 31(6):311-17.
47. Brennan AL, DGeddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes [review]. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004; 3:209-22.
48. Riggs AC, Seaquist ER, Moran A. Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1999; 5(6):378-82.
49. UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2004. [citado em: 2006 Sep 29]. Disponível em: <http://www.cftrust.org.uk/scope/documentlibrary/Publications/diabetes.pdf#search=%22cystic%20fibrosis%20trust%20management%20related%20diabetes%22>.
50. Regan F, Betts P. Diabetes and glucose intolerance. In: Peebles A, Connett G, Maddison J, Gavin J, editores. *Cystic Fibrosis Care - A Practical Guide*. Elsevier 2005. 11, p. 185-91.
51. Westaby D. Cystic Fibrosis: Liver Disease. In: Bush A, Alton E, Davies J, Griesenbach U, Jaffe A, editores. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Basel: Karger; 2006. 251-61.
52. Fagundes ED, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, Duque CG. [Risk factors for cystic fibrosis related liver disease]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(6):478-84.
53. Lebensztejn DM. Application of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the therapy of liver and biliary duct diseases in children. *Med Sci Monit*. 2000; 6(3):632-6.
54. Peretti N, Marcil V, Drouin E, Levy E. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2(1):11.

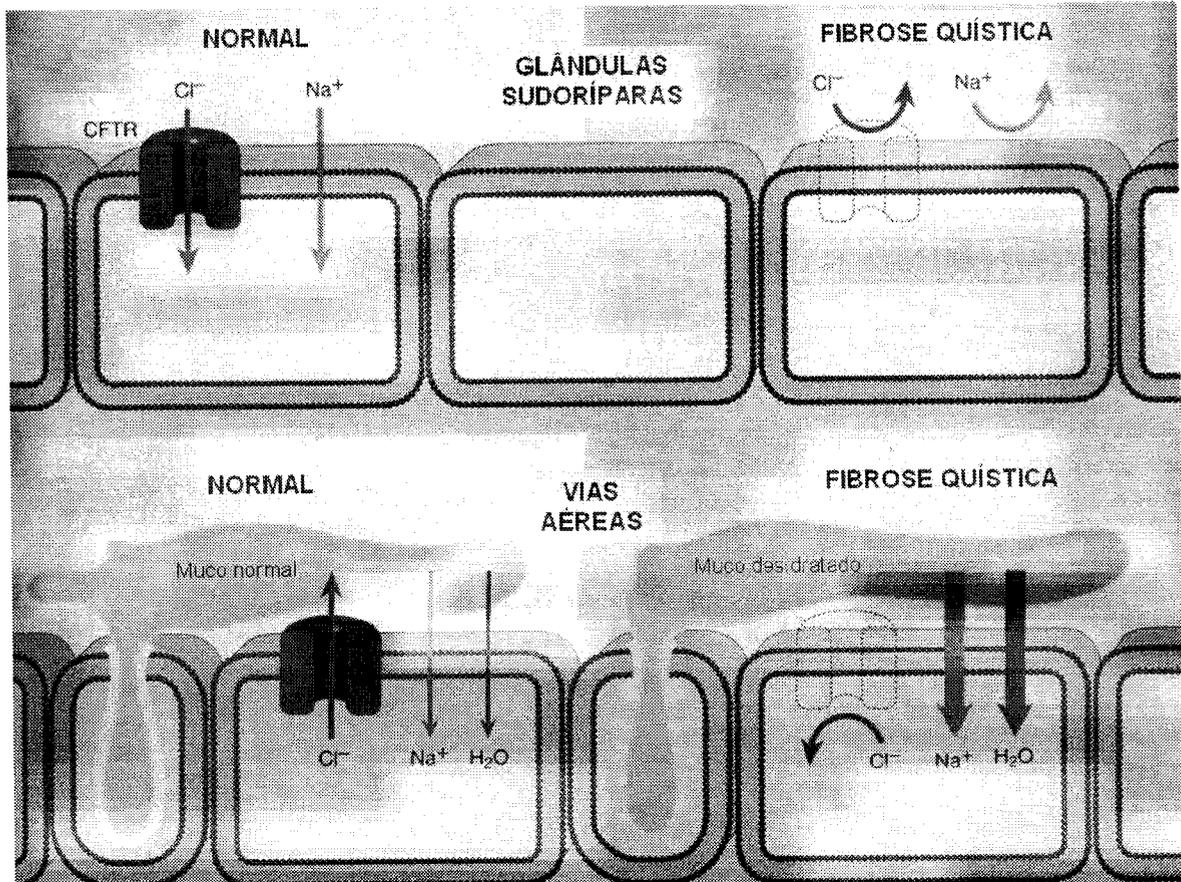
55. Jumpsen JA, Brown NE, Thomson AB, Paul Man SF, Goh YK, Ma D, et al. Fatty acids in blood and intestine following docosahexaenoic acid supplementation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006; 5(2):77-84.
56. Abramowsky CR, Swinehart GL. The nephropathy of cystic fibrosis: A human model of chronic nephrotoxicity. *Human Pathology*. 1982; 13(10):934-39.
57. Kuwertz-Bröking E, Koch HG, Schulze-Everding A, Helmchen U, Bulla M. Proteinuria in patients with cystic fibrosis. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1998; 146(11):1044-9.
58. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3):1888-96.
59. 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.
60. UK Cystic Fibrosis Trust Nutrition Working Group. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. In: Trust CF, editor. Bromley; 2002. Disponível em: <http://www.cftrust.org.uk/scope/documentlibrary/CFTRust/Nutritional%20Management%20of%20Cystic%20Fibrosis.pdf>.
61. Abbott J. Coping with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2003; 96 Suppl 43:42-50.
62. Anderson DL, Flume PA, Hardy KK. Psychological Functioning of Adults with Cystic Fibrosis [clinical investigations]. *CHEST* 2001; 119(4):1079-84.
63. David TJ. Family life and the daily cystic fibrosis routine. *J R Soc Med*. 2003; 96(7):317.

ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Esquema representativo dos canais de cloro <i>CFTR</i> nas glândulas sudoríparas e nas vias aéreas, num indivíduo normal e num doente com Fibrose Quística	a1
Anexo 2. Avaliação nutricional.....	a2
Anexo 3. Cálculo da percentagem do peso corporal de referência para crianças e adolescentes	a3
Anexo 4. Definição de subnutrição ou de risco de subnutrição para crianças e adolescentes	a4
Anexo 5. Cálculo das necessidades energéticas diárias no doente com FQ	a5
Anexo 6. Normas para a intervenção nutricional.....	a6
Anexo 7. Recomendações para a suplementação vitamínica diária	a7
Anexo 8. Comparação entre o tratamento nutricional na Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 e a Diabetes Mellitus relacionada com a FQ	a8
Anexo 9. Associações e centros de investigação de FQ.....	a9

Anexo 1. Esquema representativo dos canais de cloro *CFTR* nas glândulas sudoríparas e nas vias aéreas, num indivíduo normal e num doente com Fibrose Quística



Adaptado de (3).

Anexo 2. Avaliação nutricional

	Ao diagnóstico	Todos os 3 meses desde nascimento até 24 meses	Todos os 3 meses	Anualmente
Perímetro cefálico	x ^a	x		
Peso (0,1kg)	x	x	x	
Comprimento (0,1 cm)	x	x		
Estatuta (0,1 cm)	x		x	
Circunferência do braço (0,1 cm)	x			x
Prega tricípital (0,1 mm)	x ^b			x
Área muscular do braço, mm ² *	x ^b			x
Gordura no braço, mm ² *	x ^b			x
Estatuta dos pais biológicos ^c	x			
Estádio pubertário, sexo feminino				x ^d
Estádio pubertário, sexo masculino				x ^e
Questionário alimentar das 24 horas anteriores				x
Ingestão de suplementos nutricionais ^f				x
Recomendações antecipadas de comportamentos alimentares		x	x ^g	x

* Calculada a partir de circunferência do braço e da prega tricípital.

^a Se menos de 24 meses ao diagnóstico.

^b Apenas para doentes com mais de um ano de idade.

^c Registado em cm e no percentil específico para o sexo; colocar em todas os gráficos o percentil para a estatura de referência.

^d Iniciar aos 9 anos, o registo anual de auto-avaliação (doentes ou doentes e pais) ou o exame médico do peito e pêlos púbicos para determinação do estágio de *Tanner*, interrogatório anual acerca do estado de menarca. Registar o mês e o ano da menarca em todos os gráficos de crescimento.

^e Iniciar aos 10 anos, o registo anual de auto-avaliação (doentes ou doentes e pais) ou o exame médico do desenvolvimento genital e pêlos púbicos para determinação do estágio de *Tanner*.

^f Revisão das enzimas, vitaminas, minerais, fórmulas orais e entéricas, herbáceas, botânico e outros produtos de medicina complementar e alternativa.

^g A observação de rotina pode ser feita informalmente por um outro membro da equipa, mas a avaliação anual e as visitas trimestrais nos primeiros dois anos de vida assim como as vistas trimestrais de doentes em risco nutricional devem ser feitas pelo nutricionista do centro.

Adaptado de (18).

Anexo 3. Cálculo da percentagem do peso corporal de referência para crianças e adolescentes

Passo 1: Registrar a estatura ou o comprimento do doente no gráfico de crescimento e determinar o percentil de estatura. Se for menor que o percentil 3, estimar a distância ao percentil 3 como uma fracção da distância entre o percentil 3 e o 50. A mesma fracção do percentil 3 ao 50 deve ser usada no gráfico de peso para determinar o peso de referência abaixo do percentil 3. Estas estimativas podem ser feitas por olho, ou usando pontuações z a partir de um programa de computador.

Passo 2: Determinar o peso corporal de referência (o peso que corresponde ao percentil de estatura do doente). Por exemplo para uma criança de 6 anos do sexo feminino no percentil 25 para a estatura, o peso de referência no gráfico do peso deve estar no percentil 25 para uma criança de 6 anos do sexo feminino).

Passo 3: Percentagem do peso corporal de referência = peso actual (kg) / peso corporal de referência (kg) x 100.

Adaptado de (18).

Anexo 4. Definição de subnutrição ou de risco de subnutrição para crianças e adolescentes

Estado nutricional	Comprimento ou estatura	% Peso corporal referência	Percentil peso-comprimento ¹	Percentil IMC ²	Acção
		Todas as idades	0-2 anos	2-20 anos	
Aceitável	Crescimento normal	≥90%	>P25	>P25	Continuar a monitorizar com o tratamento usual
Em risco ³	Não atingiu o potencial genético	≥90%, com perda ou estabilização de peso ⁴	P10-P25	P10-P25	Considerar avaliação nutricional e médica; alguns doentes mas não todos nesta categoria estão em risco de subnutrição
Subnutrição	<P5	<90%	<P10	<P10	Tratar subnutrição

1. Tabelas *Centers for Disease Control and Prevention* 2000 de peso-comprimento, crianças 0-2 anos.

2. Tabelas *Centers for Disease Control and Prevention* 2000 de percentis peso-estatura, crianças e adolescentes, 2-20 anos.

3. Atraso na puberdade poderá ser considerada um marcador dos doentes em risco de subnutrição (sem desenvolvimento mamário após os 13 anos, sem menarca aos 16 anos ou mais de 5 anos após o início do desenvolvimento mamário em doentes do sexo feminino; sem alargamento testicular nem mudanças genitais pelos 14 anos nos doentes do sexo masculino).

4. Estabilização do peso define-se como não aumento de peso em mais de 3 meses num doente com menos de 5 anos de idade, ou o não aumento de peso durante mais de 6 meses num doente com mais de 5 anos de idade.

Adaptado de (18).

Anexo 5. Cálculo das necessidades energéticas diárias no doente com FQ

Se o doente tiver um crescimento normal e não tiver esteatorreia devem ser seguidas as *Recommended Dietary Allowance*. Pelo contrário, se houver atraso

no crescimento e perda de peso, adoptam-se as fórmulas das necessidades energéticas diárias

Necessidades energéticas diárias =
= (Metabolismo basal x (Coeficiente de actividade física + Coeficiente de doença pulmonar)) x Coeficiente de absorção de gordura

para a FQ. Devem ser seguidos os seguintes passos:

1º Cálculo do metabolismo basal (kcal)

Peso: peso corporal actual (kg)

Idade (anos)	Sexo feminino	Sexo masculino
0-3	61,0 xPeso - 51	60,9 x Peso - 54
3-10	22,5 xPeso +499	22,7 x Peso +495
10-18	12,2 xPeso - 746	17,5 x Peso - 651
18-30	14,7 xPeso + 496	15,3 x Peso + 679
30-60	8,7 xPeso + 829	11,6 x Peso + 879

2º Cálculo dos gastos energéticos diários (kcal)

Gastos energéticos diários =
= Metabolismo basal x (Coeficiente de actividade física + Coeficiente de doença pulmonar)

Coeficiente de actividade física:	
Acamado	1,3
Sedentário	1,5
Activo	1,7

Coeficiente de doença pulmonar – Função pulmonar:	
Normal (FEV ₁ > 80% do valor de referência)	0
Moderada (FEV ₁ = 40-79% do valor de referência)	0,2
Agravada (FEV ₁ < 40% do valor de referência)	0,3 - 0,5

3º Cálculo das necessidades energéticas diárias (kcal)

Doentes com função pancreática conservada ou coeficiente de absorção de gordura ≥ 93%: Necessidades energéticas diárias = Gastos energéticos diários.

Doentes com insuficiência pancreática exócrina e coeficiente de absorção de gordura <93%: Necessidades energéticas diárias = Gastos energéticos diários x (0,93/ coeficiente de absorção de gordura)

Quando não se dispõe de uma recolha de fezes, deve ser utilizado o valor aproximado de 0,85. O coeficiente de absorção de gordura deve ser determinado como a fracção da gordura ingerida. Adaptado de (41).

Anexo 6. Normas para a intervenção nutricional

Intervenção nutricional	<2 anos	2-18 anos	>18 anos
Aconselhamento preventivo (estado nutricional normal)	% Peso de referência entre 90-110	% Peso de referência entre 90-110%	IMC 18,5-25 kg/m ² ou sem perda de peso recente
Indicado reforço alimentar e considerar suplementos	Qualquer grau de falha no desenvolvimento	% Peso de referência entre 85 e 89 ou perdas de peso durante 4-6 meses ou estabilização do peso por mais de 6 meses	IMC <18,5 kg/m ² ou perda de peso de 5% em menos de 2 meses
Suporte nutricional invasivo	Falha no desenvolvimento, apesar do uso de suplementação oral	Após uso de suplementos e % Peso de referência <85% ou Peso desceu duas posições nos percentis	Após uso de suplementos e IMC <18,5 kg/m ² ou perda de peso superior a 5% em menos de 2 meses

Nota: Em caso de subnutrição ou perda de peso deve ser feita uma reavaliação de todas as possíveis causas que afectam o estado nutricional. Caso a intervenção nutricional seja indicada pode usar-se as normas acima referidas. Deve em primeiro lugar otimizar-se a ingestão alimentar antes de iniciar qualquer suplementação nutricional.

Em qualquer idade prestar especial atenção se o atraso de crescimento é evidente (percentil de estatura <0,4; estatura-idade <90%).

Adaptado de (10).

**Anexo 7. Recomendações para a suplementação vitamínica diária**

	Vitamina A (UI)	vitamina E (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (mg)
0-12 meses	1500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 anos	5000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 anos	5000-10000	100-200	400-800	0,3-0,5
> 8 anos	10000	200-400	400-800	0,3-0,5

Nota: Devem ser administradas em conjunto com multivitaminas hidrossolúveis, de acordo com a idade.

Adaptado de (18).

Anexo 8. Comparação entre o tratamento nutricional na Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 e a Diabetes Mellitus relacionada com a FQ

	Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2	Diabetes Mellitus relacionada com FQ
Valor energético	Calculado para manter, crescer ou reduzir	120-150% <i>Recommended Dietary Allowance</i> As calorias não devem ser restringidas
Hidratos de carbono	Individualizado	Ingestão total não restringida
Gordura	Individualizado Ingestão calórica das gorduras saturadas <10% Ingestão colesterol <300mg/dia	Elevada ingestão de gordura (35-40% do total energético)
Proteína	Redução proteica na presença de nefropatia diabética (0,8g/kg)	A redução proteica poderá não ser apropriada
Sódio	Restrição de sal para reduzir complicações macrovasculares (<2400mg/dia).	Dieta com elevado teor de sal (>4000 mg/dia)

Adaptada de (47).

Anexo 9. Associações e centros de investigação de FQ

Associação Nacional de Fibrose Quística

<http://www.anfq.pt>

Associação Portuguesa de Fibrose Quística

<http://www.apfq.pt>

ORPHANET (internacional)

<http://www.orphanet.pt>

Instituição de acolhimento da ORPHANET em Portugal:

Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães

<http://www.igm.min-saude.pt>

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Quística

<http://www.qbefc.org.br>

Cystic Fibrosis Trust (Reino Unido)

<http://www.cftrust.org.uk>

European Cystic Fibrosis Society

<http://www.ecfsoc.org>

Journal of Cystic Fibrosis

<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/jcf/home>

European Cystic Fibrosis Thematic Network

<http://www.cfnetwork.be>

European Organisation for Rare Diseases

<http://www.eurordis.org>

Cystic Fibrosis Foundation (Estados Unidos da América)

<http://www.cff.org>

Canadian Cystic Fibrosis Foundation (Canadá)

<http://www.ccff.ca>

The Cystic Fibrosis Association of the Australian Capital Territory

<http://www.cysticfibrosis.org.au>

Cystic Fibrosis Worldwide (relação com a Organização Mundial de Saúde)

<http://www.cfww.org>

Online Mendelian Inheritance in Man

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Cystic Fibrosis Mutation Database

<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>

Applied genomics in cardiopulmonary disease

http://www.hopkins-genomics.org/cf/cf_patho.html