

IMPACTO DOS MODULADORES DE CFTR NO MANEJO NUTRICIONAL E NA ROTINA DE CUIDADOS MULTIDISCIPLINARES NA FIBROSE CÍSTICA

Luana da Silva Baptista Arpini – Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo; Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz

Celsa Ferreira Lustosa Nascimento - Serviço de referência triagem neonatal (SRTN-PI) – Hospital Infantil Lucídio Portella; Hospital de Urgências de Teresina (HUT), Fundação Municipal de Saúde

Renata Rodrigues Guirau - Serviço de Referência em Triagem Neonatal - CIPOI Unicamp; Centro Especializado em Fibrose Cística - Hospital de Clínicas da Unicamp.

e-mail correspondente: luanaarpini@hotmail.com

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que acomete principalmente os pulmões e o sistema digestivo, impactando diretamente o estado nutricional dos pacientes. O manejo nutricional sempre desempenhou um papel essencial no tratamento, priorizando dietas hipercalóricas e suplementação devido à má absorção de nutrientes. Com a introdução dos moduladores de CFTR, houve uma mudança significativa nesse cenário, uma vez que esses medicamentos melhoram a função da proteína CFTR, resultando em melhor absorção de nutrientes, ganho de peso, melhora da função pulmonar e redução da inflamação sistêmica. No entanto, essas mudanças também trouxeram novos desafios, como o risco de sobrepeso e obesidade, exigindo a adaptação das recomendações nutricionais e do acompanhamento multidisciplinar. Este estudo revisa a literatura disponível sobre os impactos desses moduladores no manejo nutricional da FC e discute a necessidade de atualização das estratégias terapêuticas para garantir um cuidado mais individualizado e eficaz, incorporado a abordagens multidisciplinares.

Palavras-chave: Fibrose cística; Nutricionistas; Ciências da Nutrição; Recomendações nutricionais; Modulador de CFTR.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, de herança recessiva, caracterizada por variantes no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), que afeta a funcionalidade da proteína CFTR encontrada nas células epiteliais, repercutindo em manifestações clínicas multissistêmicas, principalmente nos pulmões e o sistema digestivo (Savant et al., 2023).

A disfunção da CFTR, na fisiopatologia do trato gastrointestinal, afeta esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, pâncreas, fígado e vesícula biliar. A alteração no padrão de absorção de nutrientes, principalmente de gorduras e vitaminas lipossolúveis, está relacionada à insuficiência pancreática exócrina, potencial síndrome do intestino curto com histórico de íleo meconial, doenças hepatobiliares e fatores intraluminais interrompidos, como sais biliares ineficientes, pH anormal, alterações do microbioma intestinal (McDonald et al., 2024).

Já está bem consolidado na literatura científica que o estado nutricional influencia diretamente o prognóstico da doença. Indivíduos desnutridos tendem a apresentar piora da função pulmonar e redução da sobrevida. Por isso, a nutrição tem um papel fundamental no manejo da doença (McDonald et al., 2024; Neri et al., 2022; Wilschanski et al., 2024).

A evolução do diagnóstico e dos tratamentos na FC mudaram profundamente o curso da doença ao longo do tempo. A FC requer um acompanhamento complexo e contínuo de múltiplas especialidades como pneumologia, fisioterapia respiratória, nutrição, psicologia, entre outras (Athanazio et al., 2017; Savant et al., 2023). Anteriormente ao desenvolvimento dos moduladores CFTR o tratamento da fibrose cística era focado em controlar os sintomas e prevenir complicações, como infecções pulmonares crônicas, insuficiência pancreática, desnutrição e distúrbios respiratórios. E o manejo nutricional recomendava-se em dieta hipercalórica (podendo chegar a uma necessidade de até 200% do valor energético), por vezes com uso de suporte nutricional e módulos de nutrientes; reposição de pancreatina e suplementação de vitaminas lipossolúveis (Aidoo et al., 2023; Castellani et al., 2018; Neri et al., 2022).

Na era dos moduladores de CFTR, medicações altamente eficazes, que corrigem os defeitos na proteína CFTR, as recomendações nutricionais estão passando por importante transição. Esses moduladores atuam corrigindo ou melhorando a função defeituosa da proteína, repercutindo em: melhora da função absorptiva, do ganho de peso, da função pulmonar e dos parâmetros respiratórios, redução da inflamação sistêmica, das exacerbações e das hospitalizações, com menor necessidade de tratamentos agressivos, melhora da capacidade para prática de exercícios físicos e da qualidade de vida. Nesse sentido, a literatura tem evidenciado que os pacientes que mantêm o padrão alimentar hipercalórico, como tem praticado durante toda a vida, na atualidade podem desenvolver ganho excessivo de peso em curto prazo, incorrendo em sobrepeso/obesidade, uma transição nutricional preocupante nesta população (Bailey et al., 2021; Bass; Alvarez, 2024; Bass; Brownell; Stallings, 2021; Francalanci et al., 2023; McDonald et al., 2024).

Diante do exposto, os estudos mostram que o impacto da introdução dos moduladores de CFTR na rotina das equipes multidisciplinares de fibrose cística é profundo. Não apenas porque a condição clínica dos pacientes melhora, mas também porque as abordagens de tratamento

precisam ser adaptadas de forma contínua para lidar com as novas realidades da doença. As equipes devem ser flexíveis, ajustando seus protocolos para garantir que o cuidado permaneça abrangente e personalizado, acompanhando de perto tanto os benefícios quanto os desafios que surgem com o uso desses novos medicamentos.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura para descrever as atualizações do manejo nutricional na FC, após o início do uso de moduladores de CFTR como rotina de tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura sobre os impactos das mudanças no manejo nutricional na FC na era dos moduladores de CFTR na rotina de cuidados multidisciplinares, incluindo revisão, refinamento de dados e argumentação reflexiva.

Este trabalho seguiu as etapas: (1) definição do tema e contextualização; (2) revisão de literatura e levantamento de dados; (3) análise material e refinamento dos dados; (4) estruturação e discussão dos argumentos; (5) reflexão, contra-argumentação e refutação; (6) considerações finais. Abarca informações de artigos científicos, *guidelines* clínicos recentes, consultas as organizações oficiais como o Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística, a *Cystic Fibrosis Foundation*, e a *European Cystic Fibrosis Society*, e a *expertise* das autoras.

O foco da busca de literatura foi a evolução dos cuidados, principalmente referente ao manejo nutricional na FC na era do uso de moduladores de CFTR, incluindo informações sobre a eficácia da medicação específica no controle da doença e na nutrição do paciente, bem como, seus desafios e efeitos colaterais.

A seleção documental foi realizada por meio da *PubMed*, da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e do *Google Scholar*, utilizando os termos: “*cystic fbrosis*”, “*nutrition*”, “*CFTR modulator*”, associados. Não houve limitação de idioma ou ano de publicação, considerando ser um tema recente na literatura científica.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Apesar de a FC ser uma doença rara e agressiva à condição geral de saúde do paciente, as inovações no diagnóstico e tratamento têm proporcionado uma melhora da expectativa de vida para próximo de 50 anos (CFF, 2022; Conitec, 2022; Elborn, 2016; Orenti et al., 2022; Silva-Filho et al., 2017). Nesse contexto, o atendimento multidisciplinar nos centros de referência para tratamento da doença é indispensável, atuando de forma ímpar para tratamento e acompanhamento dos indivíduos (Athanzio et al., 2017; Castellani et al., 2018; Shteinberg et al., 2021), o que torna os estudos e a divulgação dos dados essenciais para continuidade desse progresso clínico e científico.

Com a evolução das medicações e dos estudos clínicos, a terapia tripla, com a combinação de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor têm sido a mais promissora, com a aprovação recente para pacientes com FC homo e heterozigotos para a mutação F508del (Silva Filho et al., 2024), incorporado para todos os pacientes elegíveis no sistema público de saúde brasileiro desde 2024 (Ministério da Saúde Brasil, 2024). O uso da terapia tripla em indivíduos com fibrose cística, com pelo menos um alelo F508del, é altamente eficaz para a maioria dos pacientes com FC,

resultando em melhora substancial dos desfechos clinicamente significativos, com redução das exacerbações agudas, melhora da função pulmonar, do índice de massa corporal e da qualidade de vida, sem observação de diferenças significativas relacionadas a eventos adversos e mortalidade (Silva Filho *et al.*, 2024). Entretanto, após 6 meses de terapia tripla, não foi observado alteração significativas dos marcadores de insuficiência pancreática (elastase fecal e esteatócrito) (Schwarzenberg *et al.*, 2023).

Apesar da revolução do tratamento e da qualidade de vida na FC, proporcionado pelos moduladores de CFTR, essas medicações são variante-dependentes, aprovada para faixas etárias específicas e de altíssimo custo, não sendo, portanto, elegível e acessível para todos os indivíduos com a doença (Silva Filho *et al.*, 2024). Além disso, há que se considerar que a doença é rara e multissistêmica, e este tratamento é recente, não sendo possível estimar seus efeitos a longo prazo, o impacto na mortalidade, os benefícios e riscos em pacientes com doença leve e crianças em mais tenra idade, o que torna imperativo mais estudos, e que estes sejam mais detalhados, com número de indivíduos e tempo de seguimento maiores para melhor avaliação do custo-efetividade (Silva Filho *et al.*, 2024).

CUIDADO NUTRICIONAL NA ERA DOS MODULADORES

A relevância da nutrição para o prognóstico e a sobrevida na fibrose cística é amplamente reconhecida na literatura. Uma alimentação adequada é essencial para manter um bom estado nutricional, prevenir inflamações e danos pulmonares, controlar sintomas gastrointestinais, pancreáticos e hepáticos, além de evitar o surgimento de comorbidades e reduzir o risco de hospitalizações decorrentes da piora do quadro clínico (Aidoo *et al.*, 2023; Gomes; Hutcheon; Ziegler, 2019; McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; McDonald; Bowser; *et al.*, 2021; Mielus; Sands; Woynarowski, 2022; Neri *et al.*, 2022; Savant *et al.*, 2023; Thornton *et al.*, 2024; Wilschanski *et al.*, 2024).

Na fibrose cística, a produção de secreções espessas e viscosas afeta não apenas os pulmões, mas também todo o trato gastrointestinal. A insuficiência pancreática, um dos principais problemas associados à doença, leva à diminuição da produção de enzimas digestivas, essenciais para a quebra e absorção de nutrientes, particularmente gorduras e proteínas, resultando em manifestações clínicas de deficiências nutricionais associadas (Quadro 1). Também pode ocorrer em indivíduos com FC é doença hepática avançada, com fenótipos mais graves, diagnosticados tardiamente, com ingestão alimentar limitada e baixa adesão à suplementação recomendada de vitaminas lipossolúveis, e de reposição enzimática (McDonald *et al.*, 2024).

Devido às alterações fisiológicas provocadas pela fibrose cística, observam-se aumento da taxa metabólica basal, má absorção de nutrientes, degradação de proteínas corporais, distúrbios alimentares e uma ingestão dietética inferior à necessária. Esses fatores impactam diretamente o estado nutricional, levando à desnutrição e à diminuição dos níveis de vitaminas e minerais no organismo (Aidoo *et al.*, 2023; McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; McDonald; Bowser; *et al.*, 2021; Savant *et al.*, 2023; Sellers *et al.*, 2024; Wilschanski *et al.*, 2024). Por outro lado, indivíduos com função pancreática preservada geralmente não apresentam dificuldades para atingir um IMC adequado e, ao seguirem uma dieta hipercalórica, podem evoluir para quadros

de sobrepeso ou obesidade, o que está associado a uma piora na função pulmonar (Aidoo *et al.*, 2023; Bonhoure *et al.*, 2020; Madde *et al.*, 2022).

O profissional nutricionista têm por principais competências: realizar anamnese dietética identificando oportunidades para otimizar a ingestão alimentar; recomendar estratégias para melhorar a qualidade da dieta; realizar o monitoramento do estado nutricional, incluindo os parâmetros bioquímicos para propor intervenções e prescrição de micronutrientes (deficiência e excesso); avaliar manifestações de má absorção e sugerir o ajuste da dosagem da enzimas pancreáticas de reposição; participar do processo de educação em FC para pacientes e familiares; fornecer aconselhamento sobre imagem corporal e estigma de peso; rastrear insegurança alimentar (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021).

O impacto dos moduladores de CFTR nos parâmetros antropométricos varia conforme a mutação genética e o tipo de terapia de modulação utilizada, seja ela isolada ou combinada (Bailey *et al.*, 2021; Bass; Alvarez, 2024; Bass; Brownell; Stallings, 2021; Shteinberg *et al.*, 2021). No entanto, o aumento de peso, do IMC e da gordura corporal em crianças e adultos em tratamento com moduladores de CFTR já está amplamente documentado. Esses efeitos são frequentemente associados a uma possível melhora na absorção de nutrientes, redução da inflamação, diminuição do gasto energético em repouso, melhoria dos sentidos (olfato e paladar), aumento do apetite e maior ingestão de gordura, conforme recomendado para otimizar a absorção da medicação (Bailey *et al.*, 2021; Bass; Brownell; Stallings, 2021; McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; McDonald *et al.*, 2024; Wilschanski *et al.*, 2024). Esses efeitos são particularmente observados em indivíduos que fazem uso da terapia tripla (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) (Francalanci *et al.*, 2023), quando comparados a tratamentos com placebo ou outros moduladores de CFTR.

Além disso, mudanças bioquímicas também têm sido associadas ao uso de moduladores de CFTR, como o aumento nos níveis sanguíneos de vitaminas lipossolúveis, albumina, colesterol total e LDL em pacientes que utilizam a terapia tripla (Francalanci *et al.*, 2023; Hevilla *et al.*, 2024), e o aumento de vitamina E, selênio e HDL com o uso de Ivacaftor/Lumacaftor (Yuzyuk *et al.*, 2023). Foi também observada uma redução significativa nos marcadores inflamatórios intestinais (como calprotectina fecal, nitrogênio e gordura nas fezes) com a terapia tripla (Hevilla *et al.*, 2024).

O sódio é o mineral de maior preocupação na FC, pois a disfunção da proteína CFTR, impacta no transporte de sódio e cloreto através da membrana celular. Todavia, na era dos medicamentos moduladores CFTR, as necessidades de sódio e a suplementação de cloreto de sódio na população com FC necessitam de pesquisas adicionais (McDonald *et al.*, 2024), ainda que o teste do suor seja o primeiro exame a apresentar normalização na maioria dos casos.

Na fibrose cística (FC), é comum a deficiência de ácidos graxos essenciais e de zinco, ambas associadas à má absorção de gordura, sendo que o zinco pode ser perdido nas fezes; por isso, sua suplementação é indicada quando há deficiência. O ferro deve ser suplementado preventivamente em lactentes e de forma terapêutica em casos de carência, considerando que multivitamínicos específicos para FC geralmente não o contêm. O cálcio também não está presente nessas formulações e deve ser suplementado apenas em situações de deficiência ou desmineralização óssea, sendo essencial o tratamento adequado da insuficiência pancreática para evitar complicações como nefrolitíase, causado pelas gorduras que não são absorvidas no

intestino delgado e ligam-se ao cálcio, reduzindo sua disponibilidade para sequestrar oxalato. Já em relação ao magnésio, não há evidências suficientes para recomendar sua suplementação ou monitoramento rotineiro.

Avaliação e monitoramento do estado nutricional

A avaliação nutricional das pessoas com FC deve ser contínua e sistemática utilizando métodos validados e acompanhando a evolução dos indicadores ao longo do tempo, uma vez que esses dados impactam diretamente no prognóstico e na progressão da doença (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Neri *et al.*, 2022; Wilschanski *et al.*, 2024).

A periodicidade da avaliação nutricional deve ser definida pelo nutricionista assistente, de acordo com as peculiaridades de cada paciente e o fenótipo da doença, seguindo os protocolos clínicos de cada centro de referência (Neri *et al.*, 2022; Wilschanski *et al.*, 2024).

Recomenda-se a realização da triagem nutricional utilizando instrumentos específicos para fibrose cística (Wilschanski *et al.*, 2024). Entre os métodos validados para esse fim estão os propostos por Kondrup *et al.* (2003), McDonald (2008) e Simon *et al.* (2016), sendo este último voltado para a população brasileira entre 6 e 18 anos. Os critérios utilizados para a avaliação nutricional em pessoas com fibrose cística são semelhantes aos aplicados à população em geral, incluindo medidas antropométricas, análise da composição corporal, anamnese alimentar, exame físico/clínico e exames laboratoriais (Aidoo *et al.*, 2023; McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Mielus; Sands; Woynarowski, 2022; Neri *et al.*, 2022; Wilschanski *et al.*, 2024).

No que diz respeito à avaliação antropométrica, recomenda-se, no mínimo, o uso de indicadores específicos conforme a faixa etária ou condição (Jain *et al.*, 2022; Wilschanski *et al.*, 2024):

- Até 1 ano: escores z de peso para idade, comprimento para idade, peso para comprimento e perímetro cefálico para idade;
- Entre 1 e 2 anos: escores z de peso para idade, comprimento para idade, peso para estatura e perímetro cefálico;
- Crianças acima de 2 anos: escores z de peso para idade, estatura para idade e índice de massa corporal (IMC) para idade;
- Adultos, incluindo gestantes e lactantes: índice de massa corporal (IMC).

As metas nutricionais recomendadas incluem: para crianças menores de 2 anos, escore z de peso para estatura (P/E) acima do percentil 50 (ou escore $z \geq 0$); para crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos, índice de massa corporal (IMC) também acima do percentil 50 (ou escore $z \geq 0$). Em adultos com mais de 18 anos, recomenda-se um IMC mínimo de 22 kg/m² para mulheres e 23 kg/m² para homens (Wilschanski *et al.*, 2024). Para gestantes com fibrose cística, a meta continua sendo um IMC ≥ 22 kg/m² (Jain *et al.*, 2022).

Além da classificação nutricional por idade, escore e/ou percentil, o Tabela 1 apresenta parâmetros que leva em consideração a condição clínica dos pacientes.

Tabela 1: Classificação do estado nutricional de acordo com faixa etária e condição clínica do paciente com fibrose cística.

Presença de risco nutricional ^a				Ausência de risco nutricional ^b			
	Lactentes e crianças (0 a 10 anos)		Adolescentes (10 a 18 anos)		Lactentes e crianças (0 a 10 anos)		Adolescentes (10 a 18 anos)
Classificação	P/I	E/I ^c	E/I ^c		P/I	E/I ^c	E/I ^c
Abaixo	P/I < Percentil 25 ou P/I <-1 DP Escore Z	E/I < Percentil 3 ou E/I <-2 DP Escore Z	E/I < Percentil 3 ou E/I <-2 DP Escore Z		P/I < Percentil 3 ou P/I <-2 DP Escore Z	E/I < Percentil 3 ou E/I <-2 DP Escore Z	E/I < Percentil 3 ou E/I <-2 DP Escore Z
Adequado	P/I ≥ Percentil 50 e ou ≥ 0 DP Escore Z	E/I ≥ Percentil 3 ou E/I ≥-2 DP Escore Z	E/I ≥ Percentil 3 ou E/I ≥-2 DP Escore Z		P/I ≥ Percentil 3 e < Percentil 97 ou P/I ≥ -2 DP Escore Z e < +2 DP Escore Z	E/I ≥ Percentil 3 ou E/I ≥-2 DP Escore Z	E/I ≥ Percentil 3 ou E/I ≥-2 DP Escore Z
Acima	-	-	-		P/I > Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9 ou P/I > +2 DP Escore Z	-	-
	IMC P/E				IMC P/E		
Classificação	Lactentes < 2 anos	Crianças e Adolescentes (2 a 18 anos)	Adultos		Lactentes < 2 anos	Crianças e Adolescentes (2 a 18 anos)	Adultos
Eutrofia	P/E P25 - P50 (Escore Z-0,67 – Escore Z0)	IMC P25 - P50 (Escore Z-0,67 – Escore Z0) 2-5 anos P/I ≥ P10 Sem perda de peso recente.	Mulheres: IMC 20- 22 kg/m² Homens: IMC 20 - 23 kg/m² Sem perda de peso recente não intencional.		P/E IMC ≥ Percentil 3 e < Percentil 85 ou P/E ou IMC ≥ -2 DP Escore Z e < +1 DP Escore Z	IMC ≥ Percentil 3 e < Percentil 85 ou IMC ≥ -2 DP Escore Z e < +1 DP Escore Z	IMC 18,5 – 24,9 kg/m²
Risco Nutricional	P/E P10 - P25 (Escore Z-1,28 – Escore Z-0,67)	IMC P10 - P25 Perda de peso ou platô em 2 - 4 meses	IMC 18,5 - 20 kg/m² e/ou ≥ 5% perda de peso não intencional nos últimos 2 meses		P/E IMC percentil entre 3 a 15 ou P/E IMC entre – 1 e -2 DP Escore Z	IMC entre percentil 3 e 15 IMC entre -1 e -2 DP Escore Z	-

Desnutrição	P/E < P10 (Escore Z < -1,28) E/I < P5 e/ou queda de 2 percentis de crescimento	IMC < P10 (Escore Z < -1,28) e/ou queda de 2 percentis de peso e inflexão de crescimento	IMC < 18,5 kg/m ² Perda de peso contínua (> 5%).		P/E IMC < percentil 5 ou P/E IMC < -2 DP Escore Z	IMC < percentil 5 ou IMC < -2 DP Escore Z	IMC < 18,5 kg/m ²
Sobrepeso	-	IMC P85 – P97 (Escore Z+1 – Escore Z+2)	IMC 25 - 30 kg/m ²		-	IMC entre percentis 85 e 94,9 ou IMC > 1 DP Escore Z	IMC 25 – 29,9 kg/m ²
Obesidade	-	IMC > P97 (> Escore Z+2)	IMC > 30 kg/m ²		-	IMC ≥ percentil 95 ou IMC > 2 DP Escore Z	IMC ≥ 30 kg/m ²

P: peso; E: altura; I: idade; IMC: índice de massa corporal; P/I: Peso para idade; E/I: Estatura para idade; P/E: Peso para estatura; DP: Desvio padrão da mediana de referência das curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde.

^aPresença de risco nutricional é considerado para aqueles pacientes em exacerbação, fenótipos de doença mais grave, incluindo insuficiência pancreática e outras falências graves de órgãos pré-transplante, e sem uso de moduladores de CFTR.

^bAusência de risco nutricional é considerado para pacientes estáveis, suficientes pancreáticos, pós-transplantados, em uso de modulador de CFTR e/ou fenótipo leve de doença.

^cEm todas as classificações nutricionais de crianças e adolescentes, o indicador E/I deve ser considerado com base no potencial genético (E/I ≥ Potencial genético).

Fonte: Elaborado pelas autoras, considerando as referências (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Neri *et al.*, 2022; Onis *et al.*, 2007; SBP, 2021; WHO, 2006; Wilschanski *et al.*, 2024)

Em indivíduos com fibrose cística clinicamente estáveis, como aqueles com função pancreática preservada, fenótipo leve, em uso de moduladores de CFTR ou em pós-transplante, é possível utilizar os pontos de corte padrão (Wilschanski *et al.*, 2024). Por outro lado, em pacientes com quadros mais graves, como insuficiência pancreática, disfunção orgânica severa ou que não fazem uso de moduladores, devem ser aplicados critérios nutricionais mais rigorosos, devido ao maior risco de comprometimento nutricional e rápida deterioração do estado clínico (Neri *et al.*, 2022).

Durante a gestação e o período de amamentação, mulheres com fibrose cística apresentam necessidades nutricionais aumentadas, o que exige um acompanhamento mais rigoroso desde a fase pré-concepcional. Nessa etapa, é fundamental otimizar a função pulmonar, garantir um bom estado nutricional, corrigir possíveis deficiências de vitaminas e controlar a glicemia, com o objetivo de reduzir os riscos de mortalidade materna e complicações neonatais.

A avaliação da composição corporal na FC é fortemente recomendada. O método considerado padrão-ouro para avaliar a composição corporal é a absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA), por fazer distinção das estimativas mínimas de massa gorda e massa livre de gordura, apresentando correlação mais forte com os desfechos respiratórios em comparação com o IMC. Sua realização é recomendada anualmente, para pacientes com mais de 10 anos de idade (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Wilschanski *et al.*, 2024). Além disso, a composição corporal apresenta correlação mais forte com os desfechos respiratórios em comparação com o IMC, sendo, portanto, um indicador mais sensível para o acompanhamento da saúde pulmonar nesses pacientes (López Cárdenes *et al.*, 2024; Madde *et al.*, 2022; Ritchie *et al.*, 2021; Scully *et al.*, 2022).

Outras técnicas, como a bioimpedância elétrica, calorimetria indireta, medidas antropométricas do braço (circunferência, prega cutânea tricipital, área muscular) podem ser utilizadas. A escolha do método deve considerar a disponibilidade de recursos, as condições clínicas e técnicas, a faixa etária, o estado de hidratação do paciente e a capacitação da equipe de saúde (Wilschanski *et al.*, 2024).

A investigação bioquímica deve abranger um conjunto de exames laboratoriais, incluindo: hemograma completo, avaliação do perfil glicêmico, albumina sérica, perfil de ferro, dosagem plasmática das vitaminas lipossolúveis (com o tempo de protrombina como indicador indireto dos níveis de vitamina K), além de perfil lipídico e exames metabólicos básicos (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Wilschanski *et al.*, 2024). Os pontos de corte seguem os parâmetros laboratoriais adotados para a população geral, com exceção vitamina D (25(OH)D) são: níveis inferiores a 30 ng/mL indicam insuficiência, e valores entre 10 e 20 ng/mL apontam deficiência (Ferreira *et al.*, 2017).

O exame físico tem papel fundamental na identificação de sinais clínicos de deficiências nutricionais e deve ser conduzido com os mesmos critérios aplicados à população em geral. Já a anamnese alimentar deve abordar o consumo alimentar e o uso regular de medicamentos que podem impactar o estado nutricional, como pancreatina, moduladores de CFTR e corticosteroides, além da ingestão de dietas especiais, suplementos hipercalóricos, módulos de nutrientes e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). A avaliação da ingestão de líquidos também é essencial para assegurar uma hidratação adequada, prevenir a constipação intestinal e facilitar

a fluidificação das secreções. Também deve incluir a avaliação do hábito intestinal e das características das fezes, utilizando a Escala de Bristol (Jozala *et al.*, 2019).

Apesar da eficácia dos moduladores de CFTR para os pacientes elegíveis, a insuficiência pancreática não parece melhorar imediatamente (Schwarzenberg *et al.*, 2023). Portanto, muitos pacientes ainda precisam de enzimas pancreáticas para garantir a boa digestão e absorção de alimentos, sobretudo de gorduras e vitaminas lipossolúveis. A dosagem dessas enzimas deve ser ajustada conforme a resposta do paciente ao tratamento com moduladores (Wilschanski *et al.*, 2024). A otimização da dosagem é crucial, pois tanto a subdosagem quanto a superdosagem podem impactar a digestão e a saúde nutricional (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Poli *et al.*, 2020).

Na fibrose cística, a presença de doença hepática, especialmente em estágio avançado, agrava o desequilíbrio nutricional e os distúrbios metabólicos, com prejuízo na absorção de gorduras, vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais, além de aumentar o risco de diabetes relacionada à FC e desmineralização óssea. Devido à inflamação hepática e biliar, há maior demanda energética e perda de nutrientes. Por isso, a Cystic Fibrosis Foundation recomenda avaliação nutricional semestral por nutricionista especializado, visando à detecção precoce de deficiências e desnutrição, com intervenções imediatas. A abordagem multidisciplinar é fundamental para manter a estabilidade nutricional, especialmente no contexto de transplante hepático.

Prescrição dietética

As prescrições nutricionais devem ser coerentes com a condição clínica, social, rotina e faixa etária de cada indivíduo. Apesar de alguns documentos ainda recomendarem a ingesta calórica entre 110-220% para pacientes com FC (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; Neri *et al.*, 2022; Van der Haak *et al.*, 2020), é cada vez mais evidente a necessidade de prescrições individualizadas, tanto em energia, como, para macronutrientes, suplementos alimentares, incluindo os micronutrientes e as enzimas pancreáticas (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; McDonald; Bowser; *et al.*, 2021; Wilschanski *et al.*, 2024)

Não há evidências que comprovem o benefício de dieta rica em gorduras, a não ser com o objetivo de alcançar maior ingestão energética em menor volume de alimentos. Nesse sentido, recomenda-se: padrão de dieta saudável e apropriada para a idade, refeições fracionadas ao longo do dia, com pelo menos 3 refeições maiores e pequenos lanches entre elas, conforme necessário, para atender às necessidades de energia e proteína. Também deve ser enfatizada a limitação de alimentos e bebidas com alto teor de açúcar e baixa densidade de nutrientes devido aos efeitos adversos nos níveis de glicose no sangue (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021).

A educação nutricional gradativa é imprescindível, na necessidade de ajustes no padrão alimentar na nova era. Pode ser um desafio para pessoas que, historicamente, têm consumido alimentos com alto teor calórico, de gorduras, proteínas e sal, passar a consumir alimentação adequada a população saudável (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021).

Em síntese, a Tabela 3, a seguir, traz as principais recomendações para o tratamento nutricional atual:

Tabela 3: Síntese das recomendações nutricionais gerais para pessoas com fibrose cística com e sem o uso de moduladores de CFTR.

	Objetivos gerais	Recomendações padrão	Sem uso do modulador de CFTR	Com uso de modulador de CFTR
Dietoterapia	Recuperação e manutenção do estado nutricional, prevenção de inflamações e lesões pulmonares, controle das manifestações gastrointestinais, pancreáticas e hepáticas e prevenção de comorbidades.	Dieta individualizada de acordo com as demandas da faixa etária, sexo e condições clínicas, habitualmente hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica. Garantir a ingestão aumentada de vitaminas A e E de sais minerais, principalmente sódio, dado o comprometimento absorptivo.	Dieta individualizada de acordo com as demandas da faixa etária, sexo e condições clínicas. Pacientes insuficientes pancreáticos com risco nutricional: Dieta habitualmente hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com ingestão aumentada de vitaminas A e E de sais minerais, principalmente sódio, dado o comprometimento absorptivo. Pacientes suficientes pancreáticos e/ou sem risco nutricional: Habitualmente padrão alimentar normocalórico e sem necessidade aumentada de micronutrientes, com exceção do sódio.	Dieta individualizada de acordo com as demandas da faixa etária, sexo e condições clínicas, habitualmente normocalórica, normoproteica e normo-hipolipídica , sem necessidade aumentada de micronutrientes, incluindo o sódio, quando há melhora da função pancreática e sem risco nutricional. Orientar a isenção de Toranja. Garantir a ingestão adequada de micronutrientes, incluindo o, dado a normalização do transporte de membrana.
Suplementação de vitaminas lipossolúveis	Manter níveis ótimos de vitaminas lipossolúveis, considerando as perdas por insuficiência pancreática e síndromes disabsortivas	Suplementação diária de vitaminas A,D, E e K hidrossolubilizadas em dosagem recomendada para FC, de acordo com a faixa etária, para pacientes insuficientes pancreáticos	Insuficientes pancreáticos: Suplementar sempre Suficientes pancreáticas: Suplementar em quadros carenciais	Insuficientes pancreáticos: Suplementar conforme a necessidade e monitorar Suficientes pancreáticas: Suplementar em quadros carenciais.
Suplementação de sais minerais e oligoelementos	Manter níveis ótimos de Sódio, ferro, cálcio e zinco	Ferro: Suplementação e menores de 1 ano e/ou por carência nutricional Sódio: Suplementação diária para todos os pacientes FC Cálcio: Suplementar nas carências nutricionais e/ou desmineralização óssea Zinco: Suplementar na desnutrição, falência de crescimento, hiporexia,	Ferro: Suplementação e menores de 1 ano e/ou por carência nutricional Sódio: Suplementação diária para todos os pacientes FC Cálcio: Suplementar nas carências nutricionais e/ou desmineralização óssea	Ferro: Suplementação e menores de 1 ano e/ou por carência nutricional Sódio: Suplementação em quadros carenciais Cálcio: Suplementar nas carências nutricionais e/ou desmineralização óssea

		depleção imunológica, atraso da maturação sexual, níveis insuficientes de Vitamina A ou cegueira noturna que não respondem à suplementação de Vitamina A isolada.	Zinco: Suplementar na desnutrição, falência de crescimento, hiporexia, depleção imunológica, atraso da maturação sexual, níveis insuficientes de Vitamina A ou cegueira noturna que não respondem à suplementação de Vitamina A isolada.	Zinco: Suplementar na desnutrição, falência de crescimento, hiporexia, depleção imunológica, atraso da maturação sexual, níveis insuficientes de Vitamina A ou cegueira noturna que não respondem à suplementação de Vitamina A isolada.
Avaliação do estado nutricional	Monitoramento do estado nutricional, prevenindo a desnutrição	Realizar métodos comuns para antropometria, com os parâmetros mínimos de peso e estatura, com classificação por meio dos índices antropométricos adequados a idade (P/I, P/E, E/I, PC/I, PC). Sugerido fortemente métodos de avaliação de composição corporal.	Considerar a evolução individual ao longo do tempo. Atenção à desnutrição, principalmente, nos indivíduos com insuficiência pancreática e doença pulmonar grave. Classificação do estado nutricional de acordo Neri et al, 2022.	Considerar a evolução individual ao longo do tempo. Atenção ao excesso de ganho de peso e de adiposidade. Classificação do estado nutricional de acordo com o recomendado pela WHO.
Exames bioquímicos	Monitoramento do estado nutricional, prevenindo as carências nutricionais	Monitorar regularmente (ao menos anualmente) a dosagem sérica: hemograma, ferritina, ureia, eletrólitos, vitaminas lipossolúveis, padrão de ácidos graxos, função hepática e renal, marcadores inflamatórios (albumina, pré-albumina, transferrina e proteína transportadora de retinol) e teste de tolerância à glicose (a partir de 10 anos).	Monitorar regularmente (ao menos anualmente)	

Fonte: Elaborado pelas autoras em síntese ao conteúdo apresentado, 2025.

O Futuro da Nutrição na Fibrose Cística

O tratamento nutricional na fibrose cística está em constante evolução, e a introdução dos moduladores da CFTR representou um marco importante no manejo da nutrição na FC, principalmente no que diz respeito a recomendações calóricas, quantidade e qualidade dos micronutrientes e ao manejo das complicações digestivas (McDonald; Alvarez; *et al.*, 2021; McDonald *et al.*, 2024; Wilschanski *et al.*, 2024). No entanto, a nutrição continua a ser uma peça-chave no tratamento da fibrose cística, tanto para otimizar a saúde pulmonar quanto para garantir o crescimento e a qualidade de vida do paciente.

A modulação de CFTR contribui para o controle sistêmico, mas não elimina a necessidade do tratamento base. A doença segue progredindo, ainda que mais lentamente (Aidoo *et al.*, 2023; Savant *et al.*, 2023; Shteinberg *et al.*, 2021). Além disso, a medicação não é para todos. Embora tragam benefícios substanciais, existem desafios e limitações. O custo é muito elevado, o que pode limitar o acesso, especialmente em países com recursos limitados, representando um obstáculo significativo para a cobertura de tratamentos e cuidados em saúde pública. Há ainda efeitos adversos e intolerâncias individuais, como problemas hepáticos, o que aumenta a complexidade do tratamento, exigindo um monitoramento rigoroso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto do uso de moduladores de CFTR na nutrição em fibrose cística é significativo, melhorando a função pancreática e a absorção de nutrientes. No entanto, os desafios nutricionais permanecem e exigem cuidados contínuos, como ajustes dietéticos, avaliação contínua das necessidades energéticas, o monitoramento do estado nutricional, vitaminas e minerais.

A abordagem multidisciplinar continua sendo fundamental nesse processo, compartilhando informações e ajustando suas estratégias terapêuticas conforme a evolução do quadro clínico e as respostas ao tratamento. A criação de protocolos mais integrados no acompanhamento de pacientes com fibrose cística, especialmente após a introdução dos moduladores de CFTR, é essencial para garantir que o tratamento seja mais eficaz, personalizado e centrado no paciente. Além disso, é necessário investir em pesquisas contínuas sobre os efeitos de longo prazo desses moduladores, para garantir que as estratégias nutricionais se mantenham atualizadas e eficazes.

Em síntese, a nutrição continua sendo um pilar fundamental no tratamento da fibrose cística. O impacto das mudanças no manejo nutricional, impulsionado pelos moduladores de CFTR, exige uma colaboração cada vez maior entre os profissionais da saúde e uma abordagem dinâmica, adaptada às necessidades de cada paciente, para otimizar os resultados clínicos e promover uma vida saudável e plena para os indivíduos com fibrose cística. É ainda importante ressaltar que o uso de moduladores de CFTR não é uma realidade para todos os pacientes e que os preceitos básicos do cuidado nutricional e multidisciplinar devem prevalecer na individualização do tratamento. Além disso, é necessário investir em pesquisas contínuas sobre os efeitos de longo prazo desses moduladores, para garantir que as estratégias nutricionais se mantenham atualizadas e eficazes.

REFERÊNCIAS

- AIDOO, E. *et al.* **Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis, 2020 | Royal Brompton & Harefield hospitals**. 9. ed. London, UK: Ian Balfour-Lynn, 2023. Disponível em: <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>.
- BAILEY, J. *et al.* Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, [S. l.], v. 121, n. 7, p. 1364-1378.e2, 2021.
- BASS, R.; ALVAREZ, J. A. Nutritional status in the era of highly effective CFTR modulators. **Pediatric Pulmonology**, [S. l.], v. 59, n. S1, p. S6–S16, 2024.
- BASS, R.; BROWNELL, J. N.; STALLINGS, V. A. The Impact of Highly Effective CFTR Modulators on Growth and Nutrition Status. **Nutrients**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 2907, set. 2021.
- BONHOURE, A. *et al.* Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 39, n. 9, p. 2910–2916, 2020.
- CASTELLANI, C. *et al.* ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 153–178, 1 mar. 2018.
- FERREIRA, C. E. S. *et al.* Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S. l.], v. 53, p. 377–381, dez. 2017.
- FRANCALANCI, M. *et al.* Nutritional Status and Circulating Levels of Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis Patients: A Cohort Study and Evaluation of the Effect of CFTR Modulators. **Children**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 252, fev. 2023.
- GOMES, A.; HUTCHEON, D.; ZIEGLER, J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. **Nutrition in Clinical Practice**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 715–727, 2019.
- HEVILLA, F. *et al.* Impact of Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor Therapy on Body Composition, Dietary Intake, Biomarkers, and Quality of Life in People with Cystic Fibrosis: A Prospective Observational Study. **Nutrients**, [S. l.], v. 16, n. 19, p. 3293, jan. 2024.
- JAIN, R. *et al.* Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 387–395, 1 maio 2022.
- JOZALA, D. R. *et al.* Tradução para o português (Brasil), adaptação transcultural e avaliação da reprodutibilidade da Escala de Bristol para Consistência de Fezes modificada para crianças. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 95, p. 321–327, 1 jul. 2019.

LÓPEZ CÁRDENES, Cm. *et al.* Effects on growth, weight and body composition after CFTR modulators in children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, [S. l.], v. 59, n. 12, p. 3632–3640, 2024.

MADDE, A. *et al.* Nutritional status and lung function in children with pancreatic-sufficient cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 769–776, 2022.

MCDONALD, C. M.; ALVAREZ, J. A.; *et al.* Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, [S. l.], v. 121, n. 8, p. 1591-1636.e3, 1 ago. 2021.

MCDONALD, C. M. *et al.* Cystic fibrosis and fat malabsorption: Pathophysiology of the cystic fibrosis gastrointestinal tract and the impact of highly effective CFTR modulator therapy. **Nutrition in Clinical Practice**, [S. l.], v. 39, n. S1, p. S57–S77, 2024.

MCDONALD, C. M.; BOWSER, E. K.; *et al.* Dietary Macronutrient Distribution and Nutrition Outcomes in Persons with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, [S. l.], v. 121, n. 8, p. 1574-1590.e3, 1 ago. 2021.

MIELUS, M.; SANDS, D.; WOYNAROWSKI, M. Improving nutrition in cystic fibrosis: A systematic literature review. **Nutrition**, [S. l.], v. 102, p. 111725, 1 out. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 5, DE 30 DE ABRIL DE 2024. p. 47, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/porta-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf/view.

NERI, L. de C. L. *et al.* Brazilian Guidelines for Nutrition in Cystic Fibrosis. **Einstein (Sao Paulo)**, [S. l.], v. 20, p., 22 mar. 2022.

ONIS, M. de *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, [S. l.], v. 85, n. 9, p. 660–667, set. 2007.

POLI, P. *et al.* Transitory pancreatic insufficiency in cystic fibrosis children. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. e5–e6, 2020.

RITCHIE, H. *et al.* The prevalence of aberrations in body composition in pediatric cystic fibrosis patients and relationships with pulmonary function, bone mineral density, and hospitalizations. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 837–842, 1 set. 2021.

SAVANT, A. *et al.* Cystic Fibrosis. In: ADAM, M. P. *et al.* (ed.). **Cystic Fibrosis**. 2023. ed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2023. v. 1993–2023, . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>. Acesso em: 7 abr. 2023.

SBP. **Manual de Avaliação Nutricional**. 2ª edição. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia, 2021(
https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22962e-ManAval_Nutricional_-_2Ed_Atualizada_SITE.pdf).

SCHWARZENBERG, S. J. *et al.* Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 282–289, 1 mar. 2023.

SCULLY, K. J. *et al.* The Relationship between Body Composition, Dietary Intake, Physical Activity, and Pulmonary Status in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. **Nutrients**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 310, jan. 2022.

SELLERS, Z. M. *et al.* Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, [S. l.], v. 79, n. 5, p. 1220–1238, maio 2024.

SHTAINBERG, M. *et al.* Cystic fibrosis. **The Lancet**, [S. l.], v. 397, n. 10290, p. 2195–2211, 2021.

SILVA FILHO, L. V. R. F. da *et al.* Uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo F508del: revisão sistemática e meta-análise. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 49, p. e20230187, 5 jan. 2024.

THORNTON, R. R. *et al.* Dietary intake and quality among adults with cystic fibrosis: A systematic review. **Nutrition & Dietetics**, [S. l.], v. 81, n. 4, p. 384–400, 2024.

VAN DER HAAK, N. *et al.* Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 16–25, 1 jan. 2020.

WHO. **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development**. Geneva: [s. n.], 2006. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/924154693X>. Acesso em: 11 abr. 2022.

WILSCHANSKI, M. *et al.* ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 413–445, 1 fev. 2024.

YUZYUK, T. *et al.* Improvement of lipid and lipoprotein profiles in children and adolescents with cystic fibrosis on CFTR modulator therapy. **Journal of Cystic Fibrosis**, [S. l.], v. 22, n. 6, p. 1027–1035, 1 nov. 2023.