

# Ingestão de vitamina A por pacientes com fibrose cística diagnosticados precocemente

## Vitamin A intake by patients with early diagnosis of cystic fibrosis

Ana Facury da Cruz<sup>1</sup>  
Michelle Rosa Andrade Alves<sup>2</sup>  
Renata Santos Vieira Fernandes<sup>3</sup>  
Elizabeth Vilar Guimarães<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência pancreática, comum em pacientes com fibrose cística (FC), gera má absorção de nutrientes e predispõe à carência de vitaminas lipossolúveis. A vitamina A tem destaque devido à sua ação antioxidante e seu papel na integridade dos epitélios e na função imunológica. O estudo teve como objetivo a avaliação da adequação do consumo de vitamina A por pacientes com diagnóstico precoce de FC em acompanhamento nutricional. **Método:** Realizou-se um estudo transversal, no qual o consumo alimentar dos pacientes foi estimado através da aplicação de Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo. A adequação da ingestão de vitamina A foi avaliada por comparação com o requerimento estimado para pacientes com FC (2500 mcg/dia ou 8333 UI). **Resultados:** Foram incluídas 26 crianças, com idade entre 17 e 68 meses, sendo 12 (46,2%) do sexo masculino e 14 (53,8%) do sexo feminino; 15,4% dos participantes apresentaram baixo peso. A média de ingestão diária total de vitamina A, incluindo suplementos multivitamínicos, foi de 3781,35 mcg ou 12604 UI ( $\pm 1666,51$ ) mcg. A média de ingestão diária de vitamina A advinda somente da alimentação foi de 1553,46 mcg ou 5178 UI ( $\pm 1074,08$ ) mcg. A frequência da inadequação de ingestão da vitamina caiu de 84,6%, desconsiderando-se suplemento multivitamínico, para 19,2% com a utilização desses medicamentos. **Conclusão:** Os dados obtidos permitem concluir que a ingestão de vitamina A pelo grupo estudado foi superior à recomendação específica, principalmente devido à utilização de suplementos multivitamínicos. A ingestão alimentar de vitamina A somente é insuficiente, o que justifica a utilização desses medicamentos.

### ABSTRACT

**Introduction:** The pancreatic insufficiency, common in patients with cystic fibrosis (CF), generates bad absorption of nutrients and lack of fat soluble vitamins. Among them, the vitamin A has a distinction due its role on epitheliums integrity, on immunologic function development and on its antioxidant action. The study has as intention the evaluation of vitamin A intake adequacy by patients with early diagnosis of CF in nutritional monitoring. **Methods:** A transversal study done on patients food consuming was estimated through the application of a Quantitative Alimentary Frequency Questionnaire. The adequacy of vitamin A intake was evaluated in comparison with the estimated required for CF patients (2500 mcg/day or 8333 UI). **Results:** 26 children were included, between the ages of 17 to 68 months, being 12 (46.2%) male and 14 (53.8%) female; 15.4% of the participants were bellow weight average. The total intake of vitamin A average, including multivitamin supplements was 3781.35  $\pm$  1666.51 mcg. 84.6% of the participants showed under recommended ingestion when multivitamin supplement was not considered. The frequency of inadequacy fell to 19.2% with medication usage. **Conclusion:** Data obtained allow concluding that vitamin A intake by the studied group was above the specific recommendation, mainly due bring into play of multivitamin supplements by the medical team. As was able to identify the alimentary intake of vitamin A is insufficient, what justifies the medicine usage.

### Unitermos:

Fibrose cística. Vitamina A. Ingestão alimentar.

### Key words:

Cystic fibrosis. Vitamin A. Eating.

### Endereço para correspondência:

Ana Facury da Cruz  
Rua Vitório Marçola, 782/203 - Anchieta -- Belo Horizonte, MG, Brasil - CEP: 30310-360.- E-mail: anafacury@hotmail.com

### Submissão

18 de agosto de 2011

### Aceito para publicação

20 de dezembro de 2011

1. Nutricionista graduada pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Nutricionista do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, Professora Adjunta do Departamento de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFMG, Especialista em Nutrição Humana e Saúde pela Universidade Federal de Lavras, Especialista em Nutrição Esportiva pela Universidade Gama Filho, Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. Nutricionista do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, Especialista em Nutrição Humana pela Universidade Federal de Lavras, Belo Horizonte, MG, Brasil.
4. Coordenadora do Ambulatório de Fibrose Cística do Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Gastroenterologista pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da UFMG, Doutora em Ciências da Saúde pela UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, de caráter crônico e progressivo. Sua frequência entre os caucasóides é de 1 em 2.500 nascidos vivos<sup>1</sup> e a doença é determinada por uma mutação no gene da FC, que induz a síntese alterada da proteína transmembrana reguladora do canal de cloro. Essa alteração causa redução do fluxo de cloro para o meio extracelular e aumento da eletronegatividade intracelular, o que resulta em maior fluxo de sódio para o interior da célula, de forma a preservar o equilíbrio eletroquímico. Por ação osmótica, há também desvio de água para o interior da célula e o resultado disso é a desidratação das secreções mucosas e aumento de sua viscosidade, o que favorece a obstrução das vias respiratórias, acompanhada de reação inflamatória crônica, obstrução de canalículos pancreáticos, determinando a má digestão e absorção e, conseqüentemente, favorecendo a desnutrição calórico-protéica<sup>2</sup>.

Configura-se na FC um desequilíbrio entre a produção de agentes oxidantes e antioxidantes<sup>3</sup>. A insuficiência pancreática presente em mais de 85% dos pacientes<sup>4</sup> gera má absorção<sup>5</sup> e contribui para menor aporte energético e carência de vitaminas lipossolúveis<sup>6</sup>. Em contrapartida, a infecção e a inflamação pulmonar crônicas promovem aumento da produção de agentes oxidantes e maior utilização de substâncias antioxidantes<sup>7-9</sup>. O resultado desse processo é o aumento do estresse oxidativo, que promove dano ao epitélio pulmonar, contribuindo para o desenvolvimento da doença pulmonar crônica<sup>10</sup>.

Dentre as vitaminas lipossolúveis, a vitamina A tem destaque devido a seu papel na manutenção da integridade dos epitélios e no desenvolvimento da função imunológica, além da já citada ação antioxidante. Sua deficiência afeta a função respiratória por danificar o epitélio e reduzir o número de células ciliadas, prejudicando o mecanismo de limpeza do pulmão<sup>11,12</sup>. Sabe-se, também, que a deficiência da vitamina A pode ocorrer mesmo na ausência de esteatorreia e com suplementação vitamínica<sup>13</sup>. Recomenda-se que o consumo de retinol por pacientes com FC seja de 2500 mcg/dia ou 8333 UI<sup>14-16</sup>.

Estudo conduzido por Hakin et al.<sup>17</sup> demonstrou correlação negativa entre concentração sérica das vitaminas A e E e número de infecções pulmonares no período acompanhado. Concluiu-se que a deficiência das vitaminas pode se constituir como fator predisponente para a exacerbação pulmonar em pacientes com FC.

A busca por fatores que promovam melhora da função imunológica e da exacerbação pulmonar em indivíduos com FC torna-se ainda mais relevante quando se considera que a infecção bacteriana respiratória contribui para a desnutrição nesses indivíduos e torna-se um dos principais limitadores de sua longevidade<sup>18</sup>, sendo a causa de morte em mais de 90% desses pacientes<sup>19</sup>. O objetivo do presente estudo foi avaliar a ingestão de vitamina A por fibrocísticos, com idade entre um e

seis anos, diagnosticados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) e em tratamento no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

## MÉTODO

### Casuística

Foi realizado um estudo transversal com 26 pacientes com diagnóstico de FC, triados pelo PETN-MG, em tratamento no Ambulatório São Vicente do HC-UFMG. Os dados foram coletados durante cinco semanas, entre os meses de abril e maio de 2010, durante o atendimento ambulatorial nutricional de rotina dos pacientes. O número total de pacientes atendidos no ambulatório no período era de 92 e, portanto, foram incluídos 28% dos pacientes.

### Crítérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de FC triados pelo PETN-MG em atendimento no referido centro, que receberam atendimento nutricional no período de cinco semanas de coleta de dados.

### Crítérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico tardio, com outras doenças associadas, que faziam tratamento em outro centro de referência e pacientes em aleitamento materno exclusivo.

### Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar dos pacientes foi estimado por meio da aplicação de um Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ) adaptado do questionário validado por Colucci<sup>20</sup>, para crianças saudáveis com idade de dois a cinco anos, pois não existe uma ferramenta específica para crianças com FC. O QFAQ foi composto por 74 alimentos, 10 suplementos calórico-protéicos e 4 suplementos medicamentosos, divididos em 11 grupos. A inclusão dos itens baseou-se na frequência em que os alimentos foram observados nos recordatórios alimentares de 24 horas realizados como rotina no atendimento nutricional. O questionário contemplava, ainda, perguntas sobre antibioticoterapia e tipo de colonização.

A ingestão foi estimada por medidas caseiras e as porções posteriormente transformadas em gramas ou mililitros, de acordo com tabela apropriada<sup>21</sup>. A ingestão diária média de cada alimento foi estimada com auxílio do programa Microsoft Excel 2003<sup>®</sup>. Os dados obtidos foram analisados no programa Dietpro 5.1i<sup>®</sup>, utilizando como fonte de consulta uma Tabela de Composição de Alimentos<sup>22</sup> em que se encontravam descritos os teores de vitamina A dos alimentos presentes na lista. Os dados obtidos foram comparados com o requerimento estimado para pacientes com FC, que é de 2500 mcg/dia ou 8333 UI<sup>16-18</sup>.

### Avaliação do estado nutricional

O peso e a estatura das crianças envolvidas no estudo foram aferidos no dia da consulta. Crianças menores de dois anos foram pesadas em balança pediátrica, digital, Balmak®, com capacidade máxima de 25 kg e precisão de 0,005 kg. O comprimento foi aferido com a criança deitada utilizando-se estadiômetro com comprimento máximo de 105 cm e precisão de 0,1 cm. Para crianças maiores de dois anos foi utilizada balança Líder®, digital, com capacidade para 150 kg e precisão de 0,05 kg e estadiômetro de 2 m de comprimento com precisão de 0,1 cm. As crianças foram pesadas e medidas descalças, com roupas leves, pés juntos e braços estendidos, conforme metodologia apropriada<sup>23</sup>.

### Análise estatística dos dados

Os dados foram armazenados e tabulados em planilha de dados eletrônicos por meio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS®, Inc, Chicago, IL).

As variáveis categóricas foram avaliadas por frequências simples e percentuais. As variáveis quantitativas foram avaliadas por meio de cálculo de média, mediana e desvio padrão.

Para o estudo da associação entre variáveis categóricas foi empregado o teste de Fisher. Para análise de diferença estatística significativa entre percentuais foi utilizado teste de comparação de proporções.

Foi considerado como limiar de significância estatística o valor de  $p < 0,05$ .

### Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo COEP-UFMG (Parecer nº ETIC 296/06). Consentimento livre e esclarecido foi obtido verbalmente e assinado em dupla via.

### RESULTADOS

Dentre as 26 crianças avaliadas, 12 (46,2%) eram do sexo masculino e 14 (53,8%) do sexo feminino. Os participantes tinham idade entre 1 ano e 5 meses e 5 anos e 8 meses, sendo que média de idade foi de 3 anos e 6 meses  $\pm$  1 ano e 3 meses.

O peso médio encontrado foi de  $14,00 \pm 3,66$  kg e estatura média de  $94,47 \pm 12,15$  cm. Segundo classificação por peso/idade<sup>24</sup>, 15,4% dos participantes apresentaram baixo peso e 84,6% foram classificados como eutróficos. Nenhuma criança da amostra apresentou sobrepeso.

Quanto à colonização bacteriana pulmonar, 46,2% estavam colonizadas por *Sphaphylococcus aureus* metilina sensível (OSSA), 34,6% por *Pseudomonas aeruginosa* (PA), 3,8% por *Streptococcus*, 7,7% por OSSA + PA e 7,7% não apresentavam colonização por bactéria patogênica.

Dentre as crianças, 50% estavam em antibioticoterapia e 92,3% da amostra recebia suplemento medicamentoso multivitamínico. Todos os participantes que constituíram a amostra recebiam suplementação calórico-protéica enriquecida com vitaminas e minerais.

A média de ingestão diária total de vitamina A, incluindo suplementos medicamentosos, foi de  $3781,35 \pm 1666,51$  mcg ou 12604 UI. A média de ingestão de vitamina A advinda somente da alimentação (refeições acrescidas de suplementos calórico-protéicos) foi de  $1553,46 \pm 1074,08$  mcg ou 5178 UI.

Assim, 84,6% dos participantes mostraram consumo abaixo do recomendado quando não era considerado o suplemento medicamentoso. A frequência de inadequação caiu para 19,2% com a utilização do medicamento. A diferença encontrada apresentou significado estatístico ( $p < 0,0001$ ).

O teste de Fisher foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis categóricas. Crianças eutróficas foram comparadas às crianças com baixo peso em relação ao aporte total de vitamina A. A diferença observada não alcançou significado estatístico. Os resultados encontrados estão demonstrados na Figura 1.

Dentre as crianças que apresentaram baixo consumo de vitamina A, considerando-se alimentação e suplementos calórico-protéicos, 90,9% recebiam suplemento medicamentoso. Entretanto, entre aquelas com consumo suficiente de vitamina A, 100% recebiam suplementação medicamentosa. Não houve, porém, significância estatística ( $p = 0,711$ ).

Não foram encontradas associações entre classificação antropométrica, consumo de vitamina A e uso de suplemento medicamentoso, nem tampouco entre adequação do consumo de vitamina A, antibioticoterapia e o tipo de colonização da criança.

### DISCUSSÃO

O nascimento é um momento crucial no diagnóstico de doenças crônicas, uma vez que o início precoce do tratamento diminui o risco de sequelas irreversíveis<sup>25</sup>. A exclusão da amostra de crianças com diagnóstico tardio para FC baseia-se no fato de que essas já apresentam, muitas vezes, desnutrição e colonização pulmonar precoces e, portanto, pior prognóstico<sup>26</sup>. O PETN-MG diagnosticou, entre 2003 e 2005, 53 fibrocísticos<sup>27</sup>, uma incidência observada, portanto, de 1 para 9.115, condizente com a incidência média no Brasil, que é de 1 para 10.000 nascidos vivos<sup>28</sup>. Sabe-se que a triagem neonatal na FC reduz os déficits nutricionais, identifica e trata precocemente a insuficiência pancreática, reduz a morbimortalidade e o número de internações hospitalares nos primeiros anos de vida<sup>29</sup>.

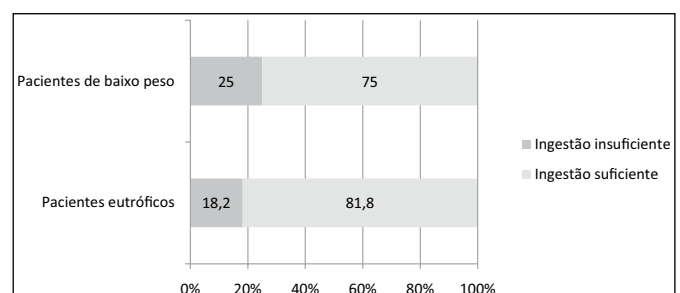


Figura 1 - Variação da adequação do consumo de vitamina A em pacientes eutróficos e de baixo peso.

O objetivo do tratamento nutricional nos pacientes diagnosticados com FC é manter o peso ideal para a altura, reduzir a má digestão e absorção e controlar a ingestão de micronutrientes<sup>30</sup>. O estado nutricional e função pulmonar na FC estão altamente relacionados, uma vez que a perda de peso pode levar a depleção de massa magra e perda de função dos músculos envolvidos na respiração<sup>31</sup>, piorando o prognóstico da doença<sup>32</sup>. O índice peso/idade expressa a relação entre massa corporal e idade da criança e é adequado na avaliação da situação global do indivíduo<sup>23</sup>. Estudo realizado no Serviço de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da UFMG com dados de 1977 e 1997 revelou proporções de, respectivamente, 58% e 31% de baixo peso entre os pacientes atendidos, utilizando o índice peso/idade<sup>33</sup>. Os dados do presente estudo demonstram ocorrência de baixo peso em 15,4% dos pacientes analisados, segundo o mesmo parâmetro, índice significativamente inferior ao anteriormente observado. A proporção de crianças com baixo peso no grupo é ainda superior à prevalência encontrada na região Sudeste para crianças saudáveis na mesma faixa etária, que é de 3,5%<sup>34</sup>, mas sua redução dá mostras da efetividade da equipe multidisciplinar e da contribuição do tratamento nutricional para a melhoria da qualidade de vida e do prognóstico dos pacientes em questão.

A literatura é unânime em reforçar a necessidade da suplementação de vitaminas lipossolúveis em crianças com FC<sup>6</sup>, entretanto não foram encontrados estudos que se ocupassem com a avaliação da ingestão dessas vitaminas oriundas de fontes alimentares como etapa prévia à suplementação medicamentosa. Os dados encontrados no presente estudo e que estão descritos a seguir colocam em questão os critérios adotados pela equipe para que se opte pela suplementação medicamentosa, alertando para a necessidade de padronização desses.

O consumo de vitamina A pela ingestão de alimentos e suplementos calórico-protéicos orais foi de apenas 1553,46 ± 1047,08 mcg ou 5178 UI, portanto, inadequado se considerarmos a recomendação específica para FC. Se não fossem considerados os suplementos calórico-protéicos, a inadequação encontrada seria ainda maior. Observou-se, entretanto, que a variação de doses desses suplementos não possui grande magnitude e, por isso, não é suficiente para alterar de forma significativa o consumo observado. Nesse contexto, portanto, a suplementação medicamentosa da vitamina é completamente justificável, visto que sua utilização reduziu sensivelmente a inadequação de consumo da vitamina entre os fibrocísticos.

Já o consumo total de vitamina A foi de 3781,35 ± 1666,72 mcg/dia ou 12604 UI, significativamente superior ao recomendado que, por sua vez, é cerca de dez vezes superior ao Requerimento Médio Estimado (EAR) para a faixa etária e três vezes maior que a Ingestão Máxima Tolerável (UL) para o nutriente, considerando a mesma faixa etária<sup>35</sup>. Os dados encontrados, entretanto, não devem ser interpretados como aporte inadequado, uma vez que esses indivíduos apresentam perda de gordura fecal, mesmo com administração de enzimas<sup>16</sup>. Visto que o consumo avaliado é crônico e nenhum dos pacientes apresentou sinais de hipervitaminose A sugere-se que a vitamina

A, ingerida esteja sendo desviada para o sistema antioxidante ou perdida nas fezes, juntamente com a gordura.

Além disso, observou-se que crianças com ingestão alimentar de vitamina A suficiente recebiam suplementação medicamentosa, enquanto crianças com consumo inadequado de vitamina A estavam sem suplementação. É possível supor que pacientes com pior estado nutricional fossem indicados para receber o suplemento, entretanto não foi encontrada correlação entre estado nutricional e suplementação medicamentosa. Assim, faz-se necessária melhor definição de critérios para a suplementação medicamentosa, de forma a evitar que alguns indivíduos sejam expostos a altas doses da vitamina A, enquanto outros mantenham um suprimento reduzido da mesma.

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) foi escolhido como ferramenta para o estudo por ser considerado o mais prático e informativo dos inquéritos alimentares, sendo de fácil aplicabilidade e baixo custo<sup>36</sup>. Entretanto, diversos estudos de validação de QFA encontraram baixa correlação entre QFA alimentar e recordatório 24 horas para a vitamina A<sup>37-39</sup>. Observa-se que nutrientes consumidos de forma irregular e muito concentrados em determinados alimentos, como é o caso da vitamina A, apresentam menor correlação com o consumo real em métodos retrospectivos<sup>40</sup>. Tal fato deve ser considerado como uma limitação do presente estudo e relativiza o consumo médio elevado encontrado para a vitamina A.

Ressalta-se que, diante da inexistência de uma ferramenta específica para crianças portadoras de FC, foi necessário utilizar um QFAQ validado para crianças saudáveis, da mesma faixa etária. Os resultados encontrados e dados da literatura, entretanto, indicam que a criação de um questionário específico para essa população pode gerar resultados mais precisos e fidedignos. O questionário utilizado poderia ser aperfeiçoado se submetido a estudos de validação ou calibração, sendo que, nesse último, os nutrientes que foram subestimados ou superestimados devido a características específicas do grupo estudado podem ser corrigidos, dependendo da aplicação de um único inquérito de referência<sup>41</sup>. Após esse processo de correção, sugere-se que o QFAQ final seja incorporado ao atendimento nutricional no ambulatório, como forma de complementar a história alimentar e permitir uma visão de longo prazo do consumo de nutrientes específicos. A partir daí, a suplementação com vitaminas e minerais pode ser direcionada e dosada de forma a atingir os pacientes necessitados, na quantidade adequada.

## CONCLUSÃO

Os dados obtidos permitem concluir que a ingestão de vitamina A pelo grupo estudado foi superior à recomendação específica, principalmente devido à prescrição de suplementos medicamentosos. Percebe-se que a ingestão alimentar de vitamina A pelos pacientes é insuficiente, o que justifica a utilização desses medicamentos. Pelas análises estatísticas utilizadas não foram encontradas correlações significativas entre ingestão de vitamina A, utilização de antibióticos e estado nutricional.



Sugere-se, portanto, que o QFAQ utilizado seja modificado, corrigindo-se uma possível superestimativa da ingestão de vitamina A e tornando-se uma ferramenta mais prática, de modo a poder ser inserido na rotina de atendimento a esses pacientes. Assim, a avaliação da ingestão de nutrientes específicos poderia ser realizada previamente à suplementação que, dessa forma, seria feita em dose adequada à situação nutricional atual do indivíduo.

## REFERÊNCIAS

- Raskin S, Philips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Dawson E, et al. Regional distribution of cystic fibrosis-linked DNA haplotypes in Brazil: multicenter study. *Hum Biol.* 1997;69(1):75-88.
- Ribeiro JD, Ribeiro MAG, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr.* 2002;78(2):171-86.
- Winkhofer-Roob BM. Oxygen free radicals and antioxidants in cystic fibrosis: the concept of an oxidant-antioxidant imbalance. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;83(395):49-57.
- Wilson DC, Pencharz PB. Nutrition and cystic fibrosis. *Nutrition.* 1998;14(10):792-5.
- Raymond NC, Chang PN, Crow SJ, Mitchell JE, Dieperink BS, Beck MM, et al. Eating disorders in patients with cystic fibrosis. *J Adolesc.* 2000;23(3):359-63.
- Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM, van Aalderen WM, Stellaard F, Laseur M, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):127-34.
- McGrath LT, Mallon P, Dowe J, Silke B, McClean E, McDonnell M, et al. Oxidative stress during acute respiratory exacerbations in cystic fibrosis. *Thorax.* 1999;54(6):518-23.
- Range SP, Dunster C, Knox AJ, Kelly FJ. Treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis leads to improved antioxidant status. *Eur Respir J.* 1999;13(3):560-4.
- Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Increased plasma fatty acid concentrations after respiratory exacerbations are associated with elevated oxidative stress in cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):668-75.
- Brown RK, Kelly FJ. Role of free radicals in the pathogenesis of cystic fibrosis. *Thorax.* 1994;49(8):738-42.
- Biesalski HK, Stofft E. Biochemical, morphological, and functional aspects of systemic and local vitamin A deficiency in the respiratory tract. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;699:325-31.
- Biesalski HK. Effects of intra-tracheal application of vitamin A on concentrations of retinol derivatives in plasma, lungs and selected tissues of rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1996;66(2):106-12.
- Lancellotti L, D'Orazio C, Mastella G, Mazzi G, Lippi U. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. *Eur J Pediatr.* 1996;155(4):281-5.
- Ahmed F, Ellis J, Murphy J, Wootton S, Jackson AA. Excessive faecal losses of vitamin A (retinol) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1990;65(6):589-93.
- MacDonald A. The diet in cystic fibrosis: why is it important? *Curr Paed.* 2000;10(3):155-61.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman GM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51-75.
- Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):347-53.
- Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1229-56.
- Oliveira G, Laínez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con Fibrosis Quística. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(5):326-34.
- Colucci ACA. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Curso de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública; 2003.
- Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MC, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2ª ed. São Paulo: Coronário; 2002.
- Ministério da Saúde (Brasil), Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- World Health Organization – WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. 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: WHO; 2006.
- Robinson P. Cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(3):237-41.
- Farias L, Rosário NA, Kovalhuk L, Miasaki N, Chaves SM, Recco RA, et al. Aspectos clínicos da fibrose cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980-1996. *Pediatria.* 1997;19:241-8.
- Reis F, Melo SO, Vergara AA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FIBROSE CÍSTICA): aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Pneumol.* 2006;32(1):1-16.
- Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards. *Am J Med Genet.* 1993;46(6):665-9.
- Esperon LC. Triagem neonatal de fibrose cística. *J Pediatr.* 2003;79(2):193-4.
- Dallalana LT. Fibrose cística. In: Tarantino AB, ed. Doenças pulmonares. 5ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2002. p.624-40.
- Bentur L, Kalnins D, Levison H, Corey M, Durie PR. Dietary intakes of young children with cystic fibrosis: is there a difference? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22(3):254-8.
- Roulet M. Protein-energy malnutrition in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;83(395):43-8.
- Reis FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, Oliveira MGR, Oliveira EA, Monteiro APAF. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. *Rev Assoc Med Bras.* 2000;46(4):325-30.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (Brasil). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2009.
- World Health Organization – WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Geneva: WHO; 2004.
- Willett WC. Nutritional epidemiology. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 1998.
- Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res.* 1998;18(10):1649-59.
- Ambrosini GL, Mackerras D, Klerk NH, Musk AW. Comparison of an Australian food-frequency questionnaire with diet records: implications for nutrition surveillance. *Public Health Nutr.* 2003;6(4):415-22.
- Sevak L, Mangtani P, McCormack V, Bhakta D, Kassam-Khamis T, dos Santos Silva I. Validation of a food frequency questionnaire to assess macro- and micro-nutrient intake among South Asians in the United Kingdom. *Eur J Nutr.* 2004;43(3):160-8.
- Pereira RA, Koifman S. Uso de questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progressivo. *Rev Saúde Pública.* 1999;33(6):610-21.
- Slimani N, Bingham S, Runswick S, Ferrari P, Day NE, Welch AA, et al. Group level validation of protein intakes estimated by 24-hour diet recall and dietary questionnaires against 24-hour urinary nitrogen in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(8):784-95.