

Vitamina A na Fibrose Cística: Efeitos do seu uso suplementado e não suplementado
Vitamin A in Cystic Fibrosis: Effects of its supplemented and non-supplemented use
Vitamina A en la Fibrosis Quística: Efectos de su uso suplementado y no suplementado

Recebido: 16/04/2020 | Revisado: 18/04/2020 | Aceito: 23/04/2020 | Publicado: 27/04/2020

Mariana Gama da Cunha Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2482-232X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: marianagama33@gmail.com

Patrícia Barbosa Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-963X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: patybarbosa0@hotmail.com

Mávia Caline Lopes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5605-5455>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: maviacaline_@hotmail.com

Thaís Rodrigues Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2401-033X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: thaisnogueiranutri@gmail.com

Resumo

Objetivo: Esse estudo objetivou investigar na literatura os efeitos do uso suplementado ou não de vitamina A em pacientes com fibrose cística (FC). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisa de artigos originais, publicados em inglês, português e espanhol, indexados nas bases de dados Scielo e Pubmed. **Resultados:** Dos 8 estudos incluídos na revisão, 25% (n=2) identificaram associação entre níveis elevados de retinol sérico e melhora do quadro fibrocístico, e 50% (n=4) constataram efeitos positivos sobre a função pulmonar e condições clínicas, a partir da suplementação de vitamina A. Em contrapartida, 25% (n=2) não observaram correlações entre uso de vitamina A, embora tenham identificado melhora no seu status oriunda da intervenção. **Conclusão:** A maioria dos estudos evidenciou que o uso suplementado ou não de vitamina A mostrou-se potencialmente

benéfico para o perfil clínico e nutricional, como também para a sobrevivência de pacientes com fibrose cística. No entanto, ressalta-se a necessidade de mais pesquisas, especialmente em humanos, que abordem a temática.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Terapêutica; Antioxidante; Suplementação nutricional.

Abstract

Objective: This study aimed to investigate in the literature the effects of vitamin A supplementation or not in patients with cystic fibrosis (CF). **Methodology:** This is an integrative review carried out by searching for original articles, published in English, Portuguese and Spanish, indexed in the Scielo and Pubmed databases. **Results:** Of the 8 studies included in the review, 25% (n=2) identified an association between elevated serum retinol levels and improvement of the fibrocystic condition, and 50% (n=4) found positive effects on lung function and clinical conditions, from vitamin A supplementation. In contrast, 25% (n=2) did not observe any correlation between vitamin A use, although they identified an improvement in their status resulting from the intervention. **Conclusion:** Most studies have shown that the supplemented or not use of vitamin A proved to be potentially beneficial for the clinical and nutritional profile, as well as for the survival of patients with cystic fibrosis. However, there is a need for more research, especially in humans, that address the theme.

Keywords: Cystic Fibrosis; Therapeutics; Antioxidant; Nutritional supplementation.

Resumen

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo investigar en la literatura los efectos de la suplementación con vitamina A o no en pacientes con fibrosis quística (FQ). **Metodología:** Esta es una revisión integradora realizada mediante la búsqueda de artículos originales, publicados en inglés, portugués y español, indexados en las bases de datos Scielo y Pubmed. **Resultados:** De los 8 estudios incluidos en la revisión, el 25% (n=2) identificó una asociación entre los altos niveles de retinol sérico y la mejora de la condición fibroquística, y el 50% (n=4) encontró efectos positivos sobre la función pulmonar y las condiciones clínicas, de la suplementación con vitamina A. En contraste, el 25% (n=2) no observó ninguna correlación entre el uso de vitamina A, aunque identificaron una mejora en su estado como resultado de la intervención. **Conclusión:** la mayoría de los estudios han demostrado que el uso suplementado o no de vitamina A demostró ser potencialmente beneficioso para el perfil clínico y nutricional, así como para la supervivencia de pacientes con fibrosis quística. Sin

embargo, existe la necesidad de más investigación, especialmente en humanos, que aborde el tema.

Palabras clave: Fibrosis quística; Terapéutica; Antioxidante; Suplementación nutricional.

1. Introdução

A Fibrose Cística (FC) caracteriza-se como uma doença hereditária que surge através de mutações em um gene responsável pela codificação da *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), glicoproteína reguladora do transporte iônico expressa em vários órgãos a exemplo do epitélio pulmonar, pancreático e gastrointestinal, bem como dos órgãos reprodutores e na pele participando da homeostase dos fluidos na superfície das mucosas (Silva, et al., 2020).

As alterações na proteína CFTR resultam em manifestações clínicas associada ao aumento da concentração de cloro e sódio no suor e acúmulo de fluidos espessos e pegajosos. A produção de muco em excesso favorece a obstrução dos órgãos, bem como a proliferação bacteriana que resulta em sintomas pulmonares persistentes, insuficiência pancreática, complicações biliares, doença hepática que pode progredir para cirrose, problemas relacionados à motilidade intestinal, e infertilidade (Mocelin, et al., 2017; Perrem & Atjem, 2019).

Dados de 2016, do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), notificaram quase 4654 pacientes com diagnóstico de FC, destacando as regiões Sudeste, Sul e Nordeste do país, que possuem maior número de pacientes registrados. Embora o índice de mortalidade estivesse elevado nos últimos anos, dados atuais afirmam que houve melhora no prognóstico da doença, com índices de 75% de sobrevida até o final da adolescência e de 50% até a terceira década de vida (Ministério da Saúde, 2019).

O crescimento da sobrevida desses pacientes é atribuído a diagnósticos precoces por meio da triagem neonatal e aos avanços nos cuidados gerais, principalmente nutricional. As complicações características geralmente resultam em aumento das necessidades energéticas, e estão condicionadas a uma ingestão diminuída, má absorção, perda de massa magra e depressão da função imunológica. Com isso, a depleção do estado nutricional acarreta redução da função pulmonar e maior suscetibilidade a infecção, agravando o estado geral e reduzindo a sobrevida desses pacientes (Almeida, et al., 2019).

Dentre os nutrientes depletados destacam-se as vitaminas lipossolúveis, comumente alvos de condições como insuficiência pancreática e biliar, sendo indispensáveis para

melhora do estado clínico, sobretudo pela mobilização de mecanismos antioxidantes no organismo. A vitamina A, especialmente, desempenha importante função antioxidante auxiliando na defesa do organismo. Além disso, está associada à epitelização da mucosa brônquica e, conseqüentemente, melhora da função pulmonar. Baixos níveis desse micronutriente resultam em cegueira noturna, que pode progredir para severa xerofthalmia, além de interferir o crescimento adequado para idade de crianças fibrocísticas (de Vries, et al., 2018; King, et al., 2019).

Nesse sentido, a literatura sugere que a suplementação de antioxidantes como terapêutica para pacientes fibrocísticos reduz os níveis da inflamação sistêmica (Silva, et al., 2020), bem como o número de exacerbações pulmonares, que levam ao declínio da função pulmonar (Sagel, et al., 2018). A suplementação de vitamina A, especificamente, é apontada como benéfica por aumentar a sobrevida e reduzir complicações associadas a fibrose cística, refletindo melhora sobre índices antropométricos, meio colônico do epitélio pulmonar e volume expiratório forçado (Sagel et al., 2011; Sapiejka, et al., 2017).

Com base no exposto, o presente estudo objetivou investigar na literatura os efeitos do uso suplementado ou não de vitamina A em pacientes com fibrose cística.

2. Metodologia

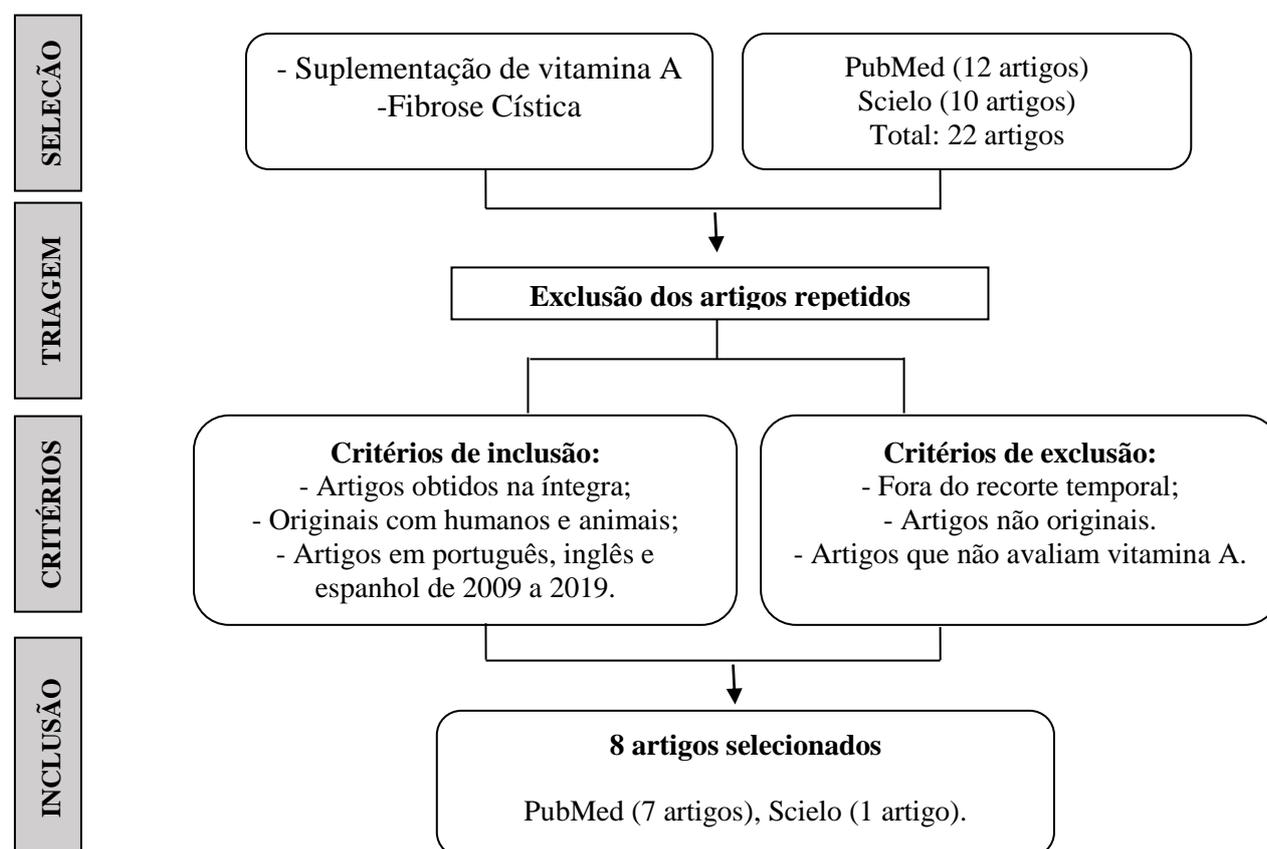
O estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura como considera Pereira et al. (2018), para descrever “Status de vitamina A em portadores de fibrose cística”. Este estudo ocorreu em cinco etapas, as quais estão estreitamente interligadas: a) Elaboração da pergunta norteadora: “Quais os efeitos observados pelo uso e/ou suplementação de vitamina A em portadores de fibrose cística?”; b) Busca na literatura (coleta de dados/informações); c) Análise crítica dos dados dos estudos incluídos; d) Integração dos dados (discussão dos resultados); e) Apresentação dos resultados da revisão integrativa.

Foram realizadas consultas às bases de dados Scielo e Pubmed, no período de outubro a novembro de 2019, pelas quais foram selecionadas publicações em inglês, português e espanhol, compreendidas entre os anos de 2009 a 2019, e que apresentavam considerações sobre a temática do estudo. Para a realização da busca, foram utilizadas combinações das seguintes palavras identificadas nos Descritores em Ciências de Saúde (DeCS): Fibrose Cística (Cystic Fibrosis); Terapêutica (Therapeutics); Antioxidantes (Antioxidants); Vitamina A (Vitamin A); Suplemento Nutricional (Nutritional Supplementation). Os termos foram cruzados como descritores.

Nesta busca, foram inicialmente identificados 10 artigos científicos na base de dados Scielo e 12 na base Pubmed para a leitura exploratória dos títulos e resumos. Posteriormente, dentre estes, foram selecionados 16 artigos, que foram lidos integralmente. Depois da leitura e análise, 08 artigos foram selecionados como objeto de estudo por apresentarem aspectos que respondiam à questão norteadora desta revisão.

Como critérios de elegibilidade foram considerados estudos experimentais com animais e humanos, ensaios clínicos, estudos transversais e longitudinais. Estudos de revisão, meta-análises, sistemáticas, artigos indisponíveis na íntegra, dissertações, teses, editoriais, bem como, pesquisas que tangenciavam a temática proposta, foram consideradas inelegíveis. A Figura 1 abaixo detalha as etapas de seleção, análise e inclusão dos estudos.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de artigos.



FONTE: Dados da Pesquisa. Teresina, 2019.

3. Resultados

Foram encontrados um total de 22 artigos, sendo que destes, 10 foram obtidos na base de dados Scielo e 12 no Pubmed. Do total foram selecionados 08 para leitura integral por corresponderem aos critérios de inclusão (Figura 1). Para extração dos dados/informações dos artigos elegidos foi utilizado um instrumento adaptado do formulário validado por Ursi & Galvão (2006), no qual estavam especificados os seguintes itens: a) Características gerais do(s) autor(es), ano; b) Características específicas: delineamento do estudo, amostra e uma síntese dos desfechos. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, avaliando-se os resultados de cada estudo.

As evidências dos estudos sobre o efeito do uso suplementado ou não da vitamina A em portadores de fibrose cística, selecionados mediante a metodologia apresentada, estão apresentadas no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1. Principais resultados observados nos estudos incluídos na revisão. Teresina, 2019.

| Autor, ano | Objetivo | Tipo de estudo | Caracterização da amostra | Dose e tempo de suplementação | Desfechos |
|--------------------------|---|---|--|--|---|
| Guilbault, et al., 2009. | Avaliar as concentrações de DHA/AA/Ceramida e a influência da suplementação de fenretinida. | Experimental com animais e caso-controle. | N=58 adultos com fibrose e 72 controles. N=30 camundongos com fibrose e 48 camundongos saudáveis. | Suplementou-se 5 mg/kg/dia fenretinida, um derivado da vitamina A por 28 dias em camundongos com FC. | Os pacientes com FC apresentaram níveis elevados de AA. A suplementação reduziu os níveis de AA e melhorou parâmetros clínicos. |
| Sagel, et al., | Avaliar o efeito de um suplemento sobre os | Ensaio clínico, não | 14 pacientes fibrocísticos, idade \geq | 1 cápsula de suplemento por 12 | A suplementação aumentou ou manteve os |

| | | | | | |
|-----------------------------|---|--|--|---|---|
| 2011. | níveis de β -caroteno e demais antioxidantes e seu potencial clínico em pacientes com FC. | randomizado, aberto. | 10 anos e peso \geq 30 kg. VEF ₁ superior a 35% e sem internações nos últimos 30 dias. | semanas. | níveis de vitamina A, promovendo melhorias no crescimento, peso e na função pulmonar. |
| Rivas-Crespo, et al., 2013. | Avaliar a relação entre os níveis de RS e a função pulmonar. | Estudo transversal. | 98 pacientes com FC de 6 a 22 anos, sem exacerbação pulmonar, deficiência de vitamina A e outros riscos. | Doses diárias de retinol pré-formado, ajustadas segundo a faixa normal para idade ($978 \pm 346 \mu\text{g}$). | Retinol moderadamente alto manteve a função respiratória, independentemente da idade, função pancreática ou condição nutricional. |
| Brei, et al., 2013. | Verificar o status de vitamina A e a dosagem correta para suplementação para pessoas com FC | Estudo longitudinal. | 32 pacientes com FC, acima de 4 anos que apresentavam IP e doença pulmonar leve a moderada. | Doses de 0-20.000 UI de vitamina A por dia, de acordo com os níveis de RS. | A ingestão de vitamina A dos alimentos e suplementada superou as recomendações em 69% dos indivíduos. |
| Bertolaso, et al., 2014. | Avaliar o efeito da suplementação sobre o status de vitaminas lipossolúveis. | Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego. | 58 crianças de 5 a 17,9 anos, com FC e IP. | 64g ou 96g/dia para as idades de 5 a 11,9 e 12,0 a 17,9 anos, respectivamente, de suplemento (n=23) ou placebo (n=35) por 12 meses. | O status da vitamina A melhorou, apresentando-se superior aos níveis alcançados por meio da ingestão alimentar. |
| Woestenenk, | Verificar se as recomendações de | Estudo | 221 pacientes | Não houve intervenção. | Ausência de associação entre ingestão de |

| | | | | | |
|-------------------------|--|---|--|--|---|
| et al., 2016. | suplementação de vitamina A para FC estão adequadas. | longitudinal. | pediátricos com FC. | | vitamina A, sexo ou idade. Os níveis de retinol foram associados aos níveis séricos de IgG. |
| Sapiejka, et al., 2017. | Avaliar o status de vitamina A e seus determinantes em pacientes com FC. | Estudo transversal. | 196 pacientes de 4 meses e 47 anos com fibrose cística. | Não houve intervenção. | Pacientes com deficiência de vitamina A apresentaram menor VEF ₁ , colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . |
| Sagel, et al., 2018. | Avaliar o efeito da suplementação de antioxidantes sobre marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e parâmetros clínicos. | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego. | 73 fibrocísticos com insuficiência pancreática a partir dos 10 anos e VEF ₁ entre 40% e 100%. | Duas cápsulas uma vez ao dia por 4 a 8 semanas. Posteriormente, por mais 16 semanas. | A suplementação elevou os níveis de antioxidantes. O aumento nos níveis de β-caroteno melhorou função pulmonar e reduziu uso de antibióticos. |

LEGENDA: DHA - Ácido Docosa-Hexaenóico; AA - Ácido Araquidônico; FC - Fibrose Cística; VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; RS - Retinol Sérico; IP - Insuficiência Pancreática; IgG - Imunoglobulina G. FONTE: Dados da Pesquisa. Teresina, 2019

4. Discussão

Dos 8 estudos incluídos na revisão, 50% (n=4) constataram efeitos positivos a partir da suplementação de vitamina A e 25% (n=2) identificaram melhora do quadro fibrocístico associado a níveis altos de retinol sérico. Nesse sentido, Rivas-Crespo, et al. (2013) constataram uma correlação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e concentrações de retinol sérico, evidenciando uma manutenção da função respiratória.

Adicionalmente, pesquisas de Sagel, et al. (2018) e de Guilbault, et al. (2009) observaram que o aumento nos níveis da vitamina A associou-se à melhora do estresse oxidativo. Desse modo, sugere-se que a capacidade antioxidante desta vitamina e sua importância para manutenção da integridade das células do trato respiratório, estabeleça o seu efeito protetor sobre a função pulmonar.

De acordo com Galli, et al., (2012), os defeitos no CFTR, presentes na patogênese da fibrose cística, são responsáveis por promover um desequilíbrio entre pró-antioxidantes e antioxidantes, favorecendo a produção anormal de espécies reativas de oxigênio (EROs), além de causar danos ao epitélio pulmonar culminando em inflamação e ativação frequente das células de defesa do epitélio. No mesmo estudo, os autores logo confirmaram que níveis suplementados de β -caroteno favoreceram o equilíbrio redox observado pela redução da peroxidação lipídica associada a liberação de radicais livres, e resistência à oxidação induzida por íons de cobre. Estes dados corroboram com os achados apresentados no quadro 1.

Além disso, o perfil inflamatório ainda desencadeia a produção de prostaglandinas e leucotrienos das séries 2 e 4, que implica no desequilíbrio do metabolismo lipídico, bastante comum na FC, e aumento da liberação desses eicosanoides que, por sua vez, favorecem a doença pulmonar (Chaves, et al., 2012). A suplementação de vitamina A, nesse caso, pode reduzir os níveis de ácido araquidônico, normalizando os de ácido docosa-hexaenóico, e promover o equilíbrio entre os ácidos graxos essenciais para melhora dos índices de crescimento nesses pacientes, o que também pode ser confirmado nos achados de Guilbault, et al., (2009).

Em se tratando do cenário intestinal, a suplementação de vitamina A pode ser associada a diminuição de infecções bacterianas por *Pseudomonas aeruginosa*. Segundo Galli, et al., (2012), esta bactéria libera uma toxina que reduz o transporte de íons através do canal CFTR, agravando o quadro do indivíduo fibrocístico e ainda interferindo sobre os

efeitos terapêuticos dos medicamentos utilizados por estes pacientes. Logo, a redução da colonização dessas bactérias, como constatado nos estudos de Sapiejka, et al., (2017), evidencia a resposta positiva a suplementação dessa vitamina.

Quanto a imunidade inata, para Okayasu, et al., (2018), a redução no status de vitamina A pode promover o desequilíbrio nas células do sistema imunológico T auxiliares, bem como na relação IgA +/IgG +, identificando atividade exacerbada das células Th1 e insuficiente das Th2. O estudo de Woestenenk, et al., (2016), por exemplo, encontrou associação entre os níveis de imunoglobulina G (IgG) e retinol sérico, o que também aponta para o efeito dessa isoforma sobre a imunidade das mucosas de pacientes fibrocísticos.

Atualmente, existem algumas discussões ainda acerca dos prejuízos sobre a digestão e absorção de nutrientes observados na fibrose cística e que também contribuem para alteração da microbiota intestinal nessa população. No estudo de Li, et al., (2017) as variações da microbiota intestinal estiveram relacionadas a ingestão de vitaminas antioxidantes, como a vitamina A, haja vista que seu derivado foi correlacionado negativamente com bactérias gram-negativas.

Desse modo, estudos vêm sugerindo que o consumo da vitamina apresenta vantagens a microbiota, especialmente por protagonizar eventos de diminuição do muco intestinal e modificações na espessura da parede da mucosa (Oehlers, et al., 2012; Musch, et al., 2013; Li & Somerset, 2014). Apesar disso, são necessárias mais pesquisas em virtude das possíveis implicações clínicas/terapêuticas na FC.

Outro importante dado relaciona-se ao quadro de insuficiência pancreática reconhecido em pacientes fibrocísticos, o qual interrompe, principalmente, o processo absorptivo de gorduras e, conseqüentemente, compromete os níveis adequados de vitaminas lipossolúveis. Considerando que estas, em especial a vitamina A, são essenciais para integridade das células epiteliais e do sistema imune, a suplementação do nutriente repercute na melhora do status antioxidante e da condição patológica (Nichols & Chmiel, 2015; Registro do Paciente da Fibrose Cística, 2011; Bertolaso, et al., 2014).

Vale destacar que existem ressalvas quanto a administração de doses da vitamina, que deve ser projetada com vistas a não superar o nível de ingestão tolerável recomendado (Brei, et al., 2013). Devido a isso, atualmente existe uma preocupação em relação à toxicidade da vitamina A em pacientes com fibrose cística, tendo em vista que houveram relatos de altos níveis desse micronutriente em crianças e adultos com FC, principalmente após o transplante

de pulmão (Morton, et al., 2015). Logo, são necessários estudos adicionais direcionados ao aprofundamento das deficiências de vitamina A, bem como, do potencial da sua suplementação em pacientes com FC (Sapiejka, et al., 2017).

Por fim, 25% (n=2) dos estudos analisados nesta revisão, não constataram correlações entre uso de vitamina A, embora tenham identificado melhora em seu status devido a suplementação. Ao observar os níveis de vitaminas lipossolúveis em crianças fibrocísticas menores de 18 anos, Rana, et al., (2014), verificaram deficiências variando de 10% a 35% nas crianças, sendo que a prevalência do déficit de vitamina A, que era de 11,17%, aumentou para 13,13% no período observado.

De acordo com Turck, et al., (2016), em 20 a 25% da população do seu estudo, o uso suplementado de vitamina A foi visto como desnecessário no contexto de uma dieta regular, haja vista que o alcance eventual dos níveis tóxicos, poderia resultar até em fibrose hepática e déficit na densidade mineral óssea. Embora a suplementação individualizada de vitamina A possa prevenir a deficiência de níveis séricos de retinol, recomendações recentes sugerem que a finalidade da suplementação da vitamina deva priorizar o alcance de concentrações de retinol de pessoas saudáveis, com vistas a melhora do perfil do enfermo.

5. Considerações Finais

Conclui-se que a maioria dos estudos sugeriu que a utilização da vitamina A tem efeitos expressos na melhora de parâmetros nutricionais, clínicos e inflamatórios, independente de suplementação, haja vista que as concentrações séricas de vitamina A parecem estar reduzidas em indivíduos com fibrose cística.

Paralelamente, os resultados ainda demonstraram que a suplementação da vitamina ou de suas isoformas otimizou a performance respiratória e pulmonar desses pacientes. O β -caroteno, por exemplo, mostrou-se eficaz para o aumento nos níveis de antioxidantes e redução da utilização de antibióticos no tratamento de fibrocísticos. Apesar disso, não se exime a necessidade da realização de mais estudos nessa temática.

Por fim, ressalta-se que a presente revisão foi útil por representar um recurso científico que reúne discussões acerca da eficiência do antioxidante vitamina A, na relação com características patológicas de fibrocísticos, contribuindo com novos conhecimentos e possibilidade de futuras abordagens dessas e outras variáveis.

Referências

- Almeida, A.C., Wamosy, R.M.G., Ludwig Neto, N., Mucha, F.C. & Schivinski, C.I.S. (2019). Pediatric Glittre ADL-test in cystic fibrosis: Physiological parameters and respiratory mechanics. *Physiother Theory Pract*, 20, 1-8.
- Bertolaso, C., Groleau, V., Schall, J., Maqbool, A., Mascarenhas, M., Latham, N., Dougherty, K. & Stallings, V. (2014). Fat-Soluble Vitamins In Cystic Fibrosis And Pancreatic Insufficiency: Efficacy Of A Nutritional Intervention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 58 (4), 443-448.
- Brasil. (2016). *Registro Brasileiro de Fibrose Cística*. Relatório Anual pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (REBRAFC).
- Brasil. (2019).. *Fibrose cística*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brei, C., Simon, A., Krawinkel M. & Naehrlich, L. (2013). Individualized Vitamin A Supplementation For Cystic Fibrosis Patients. *Clin Nutr*, 32 (5), 805-810.
- Chaves, C., & Cunha, A. (2012). Nutritional assessment and recommendations for children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev. Paul. Pediatr.*, 30 (1).
- De Vries, J.J.V., Chang, A.B., Bonifant, C.M., Shevill, E. & Marchant, J.M. (2018). Vitamin A and Beta (β)-carotene Supplementation For Cystic Fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (8), CD006751.
- Galli, R., Battistoni, A., Gambaric, R., Pompellad, A., Bragonzi, A., Pilolli, F., Iuliano, L., Piroddia, M., Dehecchig, M. & Cabrinig, G. (2012). Estresse oxidativo e terapia antioxidante na fibrose cística. *Biochimica et Biophysica Acta*, 18 (22), 690 – 713.

Guilbault, C., Wojewódka, G., Saeed, Z., Hajduch, H., Matouk, E., De Sanctis, JB. & Radzioch, D. (2009). Cystic Fibrosis Fatty Acid Imbalance Is Linked to Ceramide Deficiency and Corrected by Fenretinide. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41 (1), 100-106.

King, C.S., Brown, A.W., Aryal, S., Ahmad, K. & Donaldson, S. (2019). Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest*, 155 (1), 202-214.

Li, L., & Somerset, S. (2014). The Clinical Significance Of The Gut Microbiota In Cystic Fibrosis And The Potential For Dietary Therapies. *Clin Nutr.*, 33 (4), 571-80.

Li, L., Kraus, L. & Somers, S. (2017). Associations Between Micronutrient Ingestion And Intestinal Microbiota In A Cystic Fibrosis Adult Group. *Clin Nutr.*, 36 (4), 1097-1104.

Mocelin, H., Fischer, G.B., Castro, S.M., Grandi, T., Chapper, M., Rispoli, T. & Sanseverino, P.B. (2017). Triagem neonatal para fibrose cística no SUS no Rio Grande do Sul. *Bol Cient Pediatr*, 06 (1), 3-8.

Morton A. & Wolfe S. (2015). Vitamin Supplements: A Role in Cystic Fibrosis Patients? *Diet and exercise in cystic fibrosis*. 17, 133-144.

Musch, M.W., Wang, Y., Claud, E.C. & Chang, E.B. (2013). Lubiprostone decreases mouse colonic inner mucus layer thickness and alters intestinal microbiota. *Dig Dis Sci.*, 58 (3), 668-77.

Nichols, D.P., & Chmiel, J.F. (2015). Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 50, 539-556.

Oehlers, S.H., Flores, M.V., Hall, C.J., Crosier, K.E. & Crosier, P.S. (2012). Retinoic acid suppresses intestinal mucus production and exacerbates experimental enterocolitis. *Disease Models & Mechanisms*, 5, 457-467.

Okayasu, I., Fujiwara, M., Yoshida, T., Zepka, L., Rosso, V. & Jacob-Lopes, E. (2018). The Role of Vitamin A-Storing Cells (Stellate Cells) in Inflammation and Tumorigenesis. *IntechOpen*. 1-16.

Pereira, A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 26 Abril 2020.

Perrem, L., & Ratjen, F. (2019). Anti-inflammatories and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol.*, 54 (3), S46-S55.

Rana, M., Wong-See, D., Katz, T., Gaskin, K., Whitehead, B., Jaffe, A., Coakley, J. & Lochhead, A. (2014). Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Pathology*, 67, 605-608.

Registro Do Paciente Da Fibrose Cística. (2012). Relatório Anual de Dados de 2011. *Bethesda*, MD: Fundação de fibrose cística.

Rivas-Crespo, M., Jiménez, F., González, D., Quirós, A., Maria, D., Sojo, A., González, H., Martín, D., Juan, J., Otero, G., Jesús, M., Almarza, L. & Bousoño-García, C. (2013). High Serum Retinol And Pulmonary Function In Young Patients With Cystic Fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Nutrition Pediátrico*, 56 (6), 657–662.

Sagel, S., Khan, U., Jain, R., Graff, G., Daines, C., Dunitz, J., Borowitz, D., Orenstein, D., Abdulhamid, I., Noe, J., Clancy, J., Slovis, B., Rock, M., Mccoy, K., Strausbaugh, S., Livingston, F., Papas, K. & Shaffer, M. (2018). Effects of an Antioxidant-enriched Multivitamin in Cystic Fibrosis. A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 198 (5), 639-647.

Sagel, S., Sontag, M., Anthony, M., Emmett, P. & Papas, K. (2011). Effect Of An Antioxidant-Rich Multivitamin Supplement In Cystic Fibrosis. *J Fibras de Cisto*, 10 (1), 31-36.

Sapiejka, E., Krzyżanowska, P., Walkowiak, D., Wenska-chyży, E., Szczepanik, M., Cofta, S., Pogorzelski, A., Skorupa, W. & Walkowiak, J. (2017). Vitamin A Status And Its Determinants In Patients With Cystic Fibrosis. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment*, 16 (3), 345-354.

Silva, AG.S., Dantas, L.S.A., Nogueira, T.R. & Freitas, B.J.S.A. (2020). Comportamento do selênio e atividade da glutatona peroxidase dependente de selênio na fibrose cística. *Research, Society and Development*, 9 (4), 1-15.

Turck, D., Braegger, C.P, Colombo, C., Declercq, D., Morton, A., Pancheva, R., Robberecht, E., Stern, M., Strandvik, B., Wolfe, S., Schneider, S.M. & Wilschanski, M. (2016). ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* xxx, 1-21.

Ursi, E., & Galvão, C. (2006). Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Revista Latinoamericana de Enfermagem*, 14 (1), 124-131.

Woestenenk, J., Broos, N., Stellato, R., Arets, H., Van Der Ent, C. & Houwen, R. (2016). Vitamin A Intake And Serum Retinol Levels In Children And Adolescents With Cystic Fibrosis. *Clin Nutr*, 35 (3), 654-659.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mariana Gama da Cunha Machado – 30%

Patrícia Barbosa Pereira – 30%

Mávia Caline Lopes da Silva – 10%

Thaís Rodrigues Nogueira – 30%