
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE (PPGSCA)**

**EFEITO DA DIETA MEDITERRÂNEA SOBRE
ESTADO INFLAMATÓRIO, NUTRICIONAL, FUNÇÃO
PULMONAR E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

TESE DE DOUTORADO

MIRIAM ISABEL SOUZA DOS SANTOS SIMON

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE (PPGSCA)

**EFEITO DA DIETA MEDITERRÂNEA SOBRE ESTADO INFLAMATÓRIO,
NUTRICIONAL, FUNÇÃO PULMONAR E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

MÍRIAM ISABEL SOUZA DOS SANTOS SIMON

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Cauduro Marostica

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Simon, Miriam Isabel Souza dos Santos
Efeito da dieta mediterrânea sobre estado
inflamatório, nutricional, função pulmonar e qualidade
de vida de pacientes com Fibrose cística: ensaio
clínico randomizado / Miriam Isabel Souza dos Santos
Simon. -- 2019.
147 f.
Orientador: Paulo José Cauduro Maróstica.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. fibrose cística. 2. dieta mediterrânea. 3.
ácidos graxos essenciais. 4. estado nutricional. 5.
qualidade de vida. I. Maróstica, Paulo José Cauduro,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

21/10/2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto
(Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Matias Epifanio
(Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul)

Prof^a. Dr^a. Juliana Rombaldi Bernardi
(Universidade Federal do Rio Grande do Sul)



Dedicatória

*A Deus, porque por mais pesquisas realizadas,
resta sempre a certeza de que há muito mais a ser
descoberto.*



AGRADECIMENTOS

Aos **pacientes e familiares** que me inspiram a buscar além,
mesmo que o caminho seja árduo.

Ao Professor **Paulo José Cauduro Marostica**
a quem tive o privilégio de chamar de orientador. Exemplo
raro de grandeza intelectual unida a simplicidade e
sensibilidade.

A minha amiga **Gabriele Carra Forte**, passou de pupila a
“co-orientadora” sem deixar de ser minha filha do
coração.

As colegas **Roberta Dalle Molle e Flavia Moraes Silva**,
que tornaram possível a revisão sistemática.

A **Anneliese Hoffmann, Claudio Ricachinewsky, Elenara
Procianoy, Leticia Machado e Diego Brandenburg**
pelos longos anos de experiências compartilhadas no dia a dia.

Aos **residentes da PNI**
pela paciência e apoio.

As acadêmicas **Scarlet Vaz, Marcelli Feldman e Thais Wabner
Rodrigues** que tornaram possível a realização do trabalho.

Ao meu irmão **Batista**, por estar
sempre por perto.

A **Didi** por seu meu braço esquerdo
e direito.

A minha mãe **Zeli** por ser um exemplo de simplicidade e
ao meu pai **Athos** por ser uma expressão exata do amor de
Deus por mim.

Ao **Tiago**, meu marido por ter acreditado em mim e
proporcionado a melhor experiência que uma mãe poderia
ter nesses últimos quatro anos.

A **Isabela** que encheu de prosa
e coloriu de rosa
os meus dias.

**“SÊ HUMILDE PARA EVITAR O ORGULHO, MAS VOA
ALTO PARA ALCANÇAR A SABEDORIA.”
SANTO AGOSTINHO**

RESUMO

Introdução: A nutrição na fibrose cística (FC) tem uma relação direta com o processo inflamatório e progressão da doença pulmonar. Uma dieta contendo nutrientes com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias tem sido associada a redução do processo inflamatório e prevenção de diversas doenças.

Objetivos: Realizar uma revisão sistemática para avaliar os efeitos dos micronutrientes antioxidantes e dos ácidos graxos essenciais (AGE) em pacientes com FC. Avaliar o efeito da dieta mediterrânea (DM) no estado inflamatório, nutricional, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com FC. Para avaliar a aderência dos pacientes à DM foi realizada a tradução e adaptação transcultural do *Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents* (KIDMED).

Métodos: Foram realizadas três etapas: 1) Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) nos bancos de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Scopus e avaliação da qualidade desses ECRs, de acordo com as ferramentas de risco de viés da Cochrane; 2) Os processos de tradução e adaptação cultural do KIDMED para a língua portuguesa do Brasil seguiram normas metodológicas padronizadas internacionalmente; 3) Ensaio clínico randomizado controlado com pacientes com FC acompanhados por quatro meses. Os pacientes elegíveis foram designados para DM ou dieta normal para FC. O grupo DM recebeu um kit de alimentos com azeite extravirgem, nozes, atum ou sardinha. O desfecho primário foi perfil inflamatório (citocinas). Os desfechos secundários incluíram variáveis antropométricas e clínicas, qualidade de vida, função pulmonar e à aderência ao padrão alimentar mediterrâneo (KIDMED). A análise das variáveis ao longo do tempo foi realizada por equações de estimativa generalizadas com auxílio do programa estatístico SPSS.

Resultados: Estudos com micronutrientes antioxidantes e AGE demonstraram respostas

clínicas favoráveis em pacientes com FC, no entanto esses benefícios não foram consistentes para recomendar o uso rotineiro desses suplementos. A DM, testada em 20 pacientes com FC, foi associada a um aumento de IL-10 (0,93 pg/mL; $p=0,041$), KIDMED (2,65 pontos; $p<0,001$) e diminuição do escore z do IMC/Idade (0,19; $p=0,028$).

Conclusões: Quatro meses de DM foram associados à melhora do perfil anti-inflamatório, apesar da redução nos parâmetros do IMC. Os benefícios dos antioxidantes ou da suplementação com AGE para FC, embora observados em alguns estudos, não são consistentes para recomendar o uso rotineiro desses suplementos. O mecanismo de ação, dose e tempo de uso dos micronutrientes antioxidantes e AGE deve ser mais explorado em estudos futuros.

Palavras chave: fibrose cística, dieta mediterrânea, ácidos graxos essenciais, estado nutricional, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Nutrition in cystic fibrosis (CF) has a direct relationship with the inflammatory process and progression of lung disease. A nutrient-rich diet with antioxidant and anti-inflammatory properties has been associated with reduced inflammatory process and prevention of various diseases.

Objectives: To conduct a systematic review to evaluate the effects of antioxidant micronutrients and essential fatty acids in CF patients. To assess the effect of the Mediterranean diet (MedDiet) on inflammatory and nutritional status, pulmonary function and quality of life in CF patients. To assess patients' adherence to MedDiet, using the Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents (KIDMED). To translate and cross-culturally adapt the KIDMED to the Brazilian Portuguese language.

Methods: Three steps were performed: 1) Systematic review of randomized controlled trials (RCTs) in MEDLINE (via PubMed), Embase and Scopus databases and quality assessment of these RCTs according to Cochrane bias risk tools; 2) KIDMED's translation and cultural adaptation processes to the Brazilian Portuguese language followed internationally standardized methodological norms; 3) Randomized controlled clinical trial with CF patients followed for four months. Eligible patients were assigned to MedDiet or normal CF diet. The MedDiet group received a food kit with extra virgin olive oil, nuts, tuna or sardines. The primary outcome was inflammatory profile (cytokines). Secondary outcomes included anthropometric and clinical variables, quality of life, lung function, and adherence to the Mediterranean dietary pattern (KIDMED). The analysis of variables over time was performed by generalized estimation equations with the SPSS statistical program.

Results: Studies with antioxidant micronutrients and essential fatty acids demonstrated favorable clinical responses in CF patients, however these benefits were not consistent to

recommend the routine use of these supplements. MedDiet, tested in 20 CF patients, was associated with an increase in IL-10 (0.93 pg/mL; $p=0.041$), KIDMED (2.65 points; $p<0.001$) and a decreased BMI z-score. (0.19; $p=0.028$).

Conclusions: Four months of MedDiet was associated with improvement of anti-inflammatory profile, despite a reduction in BMI parameters. The benefits of antioxidants or DHA/EPA supplementation for CF, although observed in some studies, are not consistent to recommend routine use of these supplements. The mechanism of action, dose levels and time of use of antioxidant micronutrients and essential fatty acids should be further explored in future studies.

Keywords: cystic fibrosis, diet, mediterranean, fatty acids, essential, nutritional status, quality of life

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Desequilíbrio oxidativo nas vias aéreas de pacientes com FC.	27
Figura 2 - Desequilíbrio entre os metabólitos eicosanoides pró-inflamatórios e pró-resolução na fibrose cística (FC)	29
Figura 3 - Visão simplificada da resposta inflamatória das vias aéreas com FC	32

FIGURAS DO ARTIGO 1

Figure 1 - Search strategy flow diagram.....	87
----------------------------------------------	----

FIGURAS DO ARTIGO 2

Figura 1 - Concordância de medidas do escore total do KIDMED no teste e reteste, segundo a análise de Bland-Altman. LSC: limite superior de concordância; LIC: limite inferior de concordância.	107
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

FIGURAS DO ARTIGO 3

Figure 1 - Flowchart of study enrollment and design.....	1257
Figure 2 - Mean IL-10 values at baseline and after 4 months in the intervention and control groups	12628
Figure 3 - Mean KIDMED values at baseline and after 4 months in the intervention and control groups	12729

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO 1

Table 1 - Effects of nutrients supplementation in cystic fibrosis and main outcomes.	88
Table 2 - Characteristics of intervention studies of antioxidant micronutrient supplementation in patients with cystic fibrosis	89
Table 3 - Characteristics of intervention studies of essential fatty acids in nutritional and clinical outcomes of patients with cystic fibrosis	92
Table 4 - Risk of bias of randomized clinical trials included in the systematic review	97
Table 5 - Risk of bias of Crossover RCT included in the systematic review	98

TABELAS DO ARTIGO 2

Tabela 1 - Versão original do Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents (KIDMED).....	104
Tabela 2 - Versão traduzida em português <i>Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents</i> (KIDMED)	106
Tabela 3 - Características das 102 crianças e adolescentes que participaram da etapa final de validação do questionário.....	106
Tabela 4 - Reprodutibilidade (coeficiente de correlação intraclasse) do escore final do KIDMED aplicado com mães de crianças de 2 anos a 9 anos e com adolescentes de 10 a 18 anos.....	106

TABELAS DO ARTIGO 3

Table 1 - Baseline characteristics of the 40 study participants according to group	123
Table 2 - IL-10, BMI z score and KIDMED data at baseline and at the end of follow-up for both groups:	1246

LISTA DE QUADROS

QUADRO DA REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1 - Estratégias de busca para encontrar estudos no Pubmed	49
Quadro 2 - Resumo das recomendações dietéticas aos participantes do grupo de Dieta Mediterrânea (DM).....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

6MWT	<i>Six-minute walk test</i>
8-iso-PGF2α	<i>8-iso-Prostaglandin F2α</i>
AA	Ácido araquidônico
AGE	Ácido graxo essencial
AMA	Arm muscle area
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BMIZ	<i>Body mass index z-score</i>
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CF	<i>Cystic fibrosis</i>
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CVF	Capacidade vital forçada
DHA	Ácido docosaexaenoico/ <i>Docosahexaenoic acid</i>
DM	Dieta mediterrânea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E/I	Estatura/idade
ECR	Ensaio clínico randomizado
EPA	Ácido eicosapentaenoico/ <i>Eicosapentaenoic acid</i>
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
FA	<i>Fatty acids</i>

FC	Fibrose cística
FEF_{25-75%}	Fluxo expiratório forçado 25-75% da CVF/ <i>Forced expiratory flow between 25 and 75% of CVF</i>
FEV₁	<i>Forced expiratory volume during 1 second</i>
FFM	<i>Fat free mass</i>
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GEE	<i>Generalized estimating equation</i>
HAZ	<i>Height-for-age Z score</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HR	<i>Hazard ratio</i>
IgG	<i>Immunoglobulins G</i>
IL	<i>Interleucina/Interleukin</i>
IMC	Índice de massa corporal
KIDMED	<i>Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents</i>
LA	<i>Linoleic acid</i>
LTB₄	Leucotrieno B ₄ / <i>Leukotriene B₄</i>
LTB₅	<i>Leukotriene B₅</i>
LXA₄	Lipoxina A ₄
LXS	LYM-X-SORB TM
MAMC	<i>Mid-arm muscle circumference</i>
MedDiet	<i>Mediterranean diet</i>
MEP	<i>Maximal expiratory pressure</i>
MIP	<i>Maximal inspiratory pressure</i>
MPO	Myeloperoxidase
MUFAs	Ácidos graxos monoinsaturados/ <i>Monounsaturated fatty acids</i>

OLM	<i>Organized lipid matrix</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>P aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Proteína C reativa
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PUFAs	Ácidos graxos poli-insaturados/ <i>polyunsaturated fatty acids</i>
RCT	<i>Randomized controlled trials</i>
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
RNA	Ácido ribonucleico
Se	<i>Selenium</i>
SK	Escore de Shwachman-Kulczycki/ Shwachman-Kulczycki score
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
Th-17	Células T-helper 17
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α / <i>tumor necrosis factor-α</i>
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF	Razão do Volume expiratório forçado no primeiro segundo e Capacidade vital forçada
WAZ	<i>Weight-for-age Z score</i>
WBC	<i>White blood cell</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 PROCESSO INFLAMATÓRIO NA FC	24
2.1.1 CFTR e inflamação.....	25
2.1.2 Infecção e inflamação	26
2.1.3 Alteração no metabolismo dos ácidos graxos essenciais	27
2.2 CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA FC.....	29
2.3 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E REPERCUSSÕES CLÍNICAS NA FC	33
2.4 IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA FC	34
2.5 DIETA MEDITERRÂNEA.....	37
2.5.1 Conceito	38
2.5.2 Componentes da dieta mediterrânea	39
2.5.3 DM, estresse oxidativo e inflamação	40
2.5.4 Avaliação da aderência a DM.....	41
3 JUSTIFICATIVA	42
4 OBJETIVOS	45
4.1 OBJETIVO GERAL.....	46
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
5 METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	47
5.1 DELINEAMENTO.....	48
5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	48
5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	49
5.4 SELEÇÃO DE ARTIGOS	51
5.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	51
5.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	52
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	52
6 METODOLOGIA TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL	53
6.1 TIPO DE ESTUDO	54
6.2 AUTORIZAÇÃO PARA TRADUÇÃO DO INSTRUMENTO.....	54
6.3 LOCAL DO ESTUDO	55
6.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA	55

6.5 COLETA DE DADOS	56
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	57
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	58
7 METODOLOGIA ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	59
7.1 DELINEAMENTO.....	60
7.2 POPULAÇÃO	60
7.2.1 Critérios de inclusão.....	60
7.2.2 Critérios de exclusão	60
7.2.3 Cálculo de tamanho amostral.....	61
7.3 RANDOMIZAÇÃO	61
7.4 INTERVENÇÃO DIETÉTICA.....	61
7.5 DIETA CONTROLE.....	63
7.6 DESFECHOS	63
7.7 LOGÍSTICA.....	63
7.7.1 Avaliação laboratorial.....	64
7.7.1.1 Concentração de citocinas séricas	64
7.7.1.2 Proteína C reativa ultra-sensível (PCR)	65
7.7.2 Avaliação nutricional	65
7.7.3 Função pulmonar.....	66
7.7.4 Teste de caminhada	66
7.7.5 Status bacteriológico.....	67
7.7.6 Exacerbação pulmonar	67
7.7.7 Escore de Shwachman-Kulczycki (SK)	68
7.7.8 Avaliação da qualidade de vida.....	68
7.8 MONITORAMENTO NUTRICIONAL E AVALIAÇÃO DA ADERÊNCIA	69
7.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	70
7.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
8 REFERÊNCIAS	72
9 ARTIGO 1 - ANTIOXIDANT MICRONUTRIENTS AND ESSENTIAL FATTY ACIDS SUPPLEMENTATION ON CYSTIC FIBROSIS OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW	83

10 ARTIGO 2 - TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DO <i>MEDITERRANEAN DIET QUALITY INDEX IN CHILDREN AND ADOLESCENTS</i> (KIDMED).....	101
11 ARTIGO 3 - MEDITERRANEAN DIET ON INFLAMATORY STATUS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	108
12 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	132
ANEXOS	135
ANEXO A - PERMISSÃO FORMAL DO AUTOR PRINCIPAL	136
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	137
ANEXO C - TERMO DE ASSENTIMENTO	139
ANEXO D - FICHA DE COLETA DE DADOS ECR	141
ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ECR.....	143
ANEXO F - TERMO DE ASSENTIMENTO ECR	145

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Na Fibrose Cística (FC) o suporte nutricional tem uma importante relação com a evolução da doença pulmonar a longo prazo, estando relacionado com a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes (FOGARTY et al., 2012; STALLINGS et al., 2008). A função pulmonar e o estado nutricional possuem íntima relação uma vez que a acentuada perda de peso pode levar à diminuição de massa magra, conduzindo a uma deterioração da função imunológica e a um déficit de antioxidantes que favorece o estabelecimento de um estado de infecção e inflamação (DODGE; TURCK, 2006).

O acometimento das vias respiratórias é progressivo e de intensidade variável e caracteriza-se por obstrução que predispõe à infecção bacteriana e desencadeamento de um processo inflamatório. Além disso, tem-se visto que a resposta inflamatória na FC inicia nos primeiros anos de vida, torna-se persistente, e é independente da colonização bacteriana (COHEN-CYMBERKNOH et al., 2013). Ademais, está associada, também, com a piora do processo obstrutivo, prejudicando as defesas do hospedeiro, causando danos estruturais à arquitetura da parede das vias aéreas e contribuindo para a perda progressiva da função pulmonar (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018).

O processo inflamatório e as infecções recorrentes são responsáveis pela liberação de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-17 (IL-17). Por outro lado, pacientes com FC apresentam diminuição dos níveis de interleucina-10 (IL-10), considerada uma citocina anti-inflamatória. Esse desequilíbrio inflamatório impede a resolução da inflamação das vias aéreas e promove a amplificação da resposta inflamatória (NICHOLS; CHMIEL, 2015).

O defeito na proteína reguladora de condutância transmembrana da fibrose cística

(*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR), uma proteína responsável pela regulação de íons cloreto, parece estar associado, também, com a alteração do metabolismo de ácidos graxos, resultando no aumento de ômega 6, responsável pelo desequilíbrio redox e a formação de espécies reativas de oxigênio (GALLI et al., 2012). Concomitantemente, o baixo consumo dietético e a reduzida absorção de vitaminas antioxidantes lipossolúveis podem contribuir para o aumento do estresse oxidativo. A dieta habitual de pacientes com FC é normalmente rica em calorias e gorduras, com maior proporção de ômega 6 comparado ao ômega 3, colaborando com aumento do estresse oxidativo e formação de citocinas pró-inflamatórias (SMITH et al., 2012).

A suplementação com alguns nutrientes que parecem retardar o processo inflamatório como os antioxidantes (SAGEL et al., 2018) e ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 (PANCHAUD et al., 2006) tem sido estudada na FC. No entanto, ainda não foi elucidada a melhor forma de apresentação e a dose recomendada da suplementação.

Alterações do padrão alimentar das populações, principalmente em relação às dietas com potencial anti-inflamatório, têm sido associadas à prevenção de doenças cardiovasculares (BECHTHOLD et al., 2019; DINU et al., 2018) e de câncer (SCHWINGSHACKL; HOFFMANN, 2015). A aderência a um padrão alimentar do tipo mediterrâneo, rico em grãos integrais, peixes, frutas e verduras, moderada ingestão de azeite extravirgem e baixa ingestão de carne vermelha, tem sido associada a uma melhora no grau de controle da asma (BARROS et al., 2008; PAPAMICHAEL et al., 2019), parecendo ser, também, uma boa opção para pacientes com FC.

Tendo em vista a importância da nutrição para manutenção de um bom estado nutricional nesses pacientes e a interação da dieta com status inflamatório, faz-se necessária a revisão sistemática da literatura sobre suplementação com antioxidantes e AGE em FC. Além

Introdução

disso, a avaliação do papel da dieta mediterrânea sobre o estado inflamatório e clínico poderia ajudar a definir a melhor composição de nutrientes para esses pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

A FC é uma doença autossômica recessiva causada por defeito no gene responsável pela codificação da CFTR, que regula o transporte do íon cloreto nas células epiteliais, afetando múltiplos órgãos. As manifestações clássicas da FC são: doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, insuficiência pancreática e níveis elevados de eletrólitos no suor (CHMIEL; DAVIS, 2003).

Morbidade e mortalidade observadas na FC estão relacionadas principalmente a alterações pulmonares caracterizadas por um ciclo vicioso de obstrução, infecção e inflamação crônica das vias aéreas (DHOOGHE et al., 2014). Alterações estruturais da via aérea e tamponamento dos bronquíolos com secreções, juntamente com hipertrofia das glândulas submucosas parecem ocorrer logo após o nascimento (MEYERHOLZ et al., 2010; NICHOLS; CHMIEL, 2015). Bronquiectasia, o achado patológico mais comum, se desenvolve a partir de obstrução das vias aéreas, infecção bacteriana e resposta inflamatória (CHMIEL; DAVIS, 2003). Uma vez estabelecida, a inflamação pode estar associada à piora da função pulmonar e dano estrutural significativo, além de um declínio no estado nutricional (RANGANATHAN et al., 2011), demonstrando assim a importância de inflamação na FC (COHEN-CYMBERKNOH et al., 2013).

2.1 PROCESSO INFLAMATÓRIO NA FC

A inflamação desempenha um papel central na progressão da doença pulmonar em pacientes com FC. Ao nascimento, as vias aéreas são consideradas normais, com exceção de obstrução e distensão dos ductos glandulares da submucosa, sugerindo que algumas alterações podem ocorrer ainda no período pré-natal (PILLARISSETTI et al., 2011). A

inflamação e infecção bacteriana, especialmente por *Staphylococcus aureus*, podem ser observadas precocemente em lactentes diagnosticados pela triagem neonatal (RANGANATHAN et al., 2011).

O processo inflamatório na FC, além de ser considerado como uma resposta à infecção, causada por diferentes bactérias que colonizam as vias aéreas desses pacientes, tem sido estudado de forma independente e detectado precedendo a infecção (COHEN-CYMBERKNOH et al., 2013). Marcadores inflamatórios têm sido encontrados no fluido do lavado bronco-alveolar em crianças com função pulmonar normal e sem colonização bacteriana aparente (ARMSTRONG et al., 2005; RANGANATHAN et al., 2011). Outro estudo demonstrou que a resposta inflamatória foi maior em crianças com FC do que indivíduos controles com a mesma carga de bactérias nas vias aéreas (MUHLEBACH et al., 1999). A variabilidade regional da inflamação e da infecção nas diferentes partes do pulmão pode ser a explicação da excessiva inflamação estar presente em pacientes com cultura negativa (HEIJERMAN, 2005).

As causas mais prováveis deste quadro crônico de inflamação podem agir de forma independente ou sinérgica e, parecem ser: 1) o próprio defeito no gene da CFTR; 2) estímulo infeccioso persistente; 3) alteração no metabolismo dos AGE (COURTNEY; ENNIS; ELBORN, 2004; NICHOLS; CHMIEL, 2015).

2.1.1 CFTR e inflamação

A relação entre a função anormal da CFTR e o desenvolvimento da inflamação não é totalmente compreendida. (DHOOGHE et al., 2014; HEIJERMAN, 2005). A secreção deficiente de cloreto e a absorção aumentada de sódio resultante do defeito na CFTR levam à depleção do volume do líquido da superfície das vias aéreas e sua desidratação. Além disso,

alteração nas mucinas (TURNER; JONES, 2009) contribuem também para o espessamento do muco colocando em risco a depuração mucociliar (SMITH; GAFFNEY; BLAKE, 2008). A diminuição da depuração mucociliar e aumento da adesão do muco piora a obstrução das vias aéreas e serve como terreno fértil para infecção bacteriana e um ponto de gatilho para uma exagerada resposta inflamatória (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018).

A CFTR defeituosa leva ao aumento de sódio na célula que pode inativar as defensas, peptídeos com amplo espectro antimicrobiano e efeito imunomodulador, facilitando a infecção e o crescimento bacteriano (SMITH et al., 1996). Além disso, a CFTR pode atuar como um receptor específico de *Pseudomonas aeruginosa* podendo influenciar a aderência bacteriana às células epiteliais (HEIJERMAN, 2005; PIER; GROUT; ZAIDI, 1997).

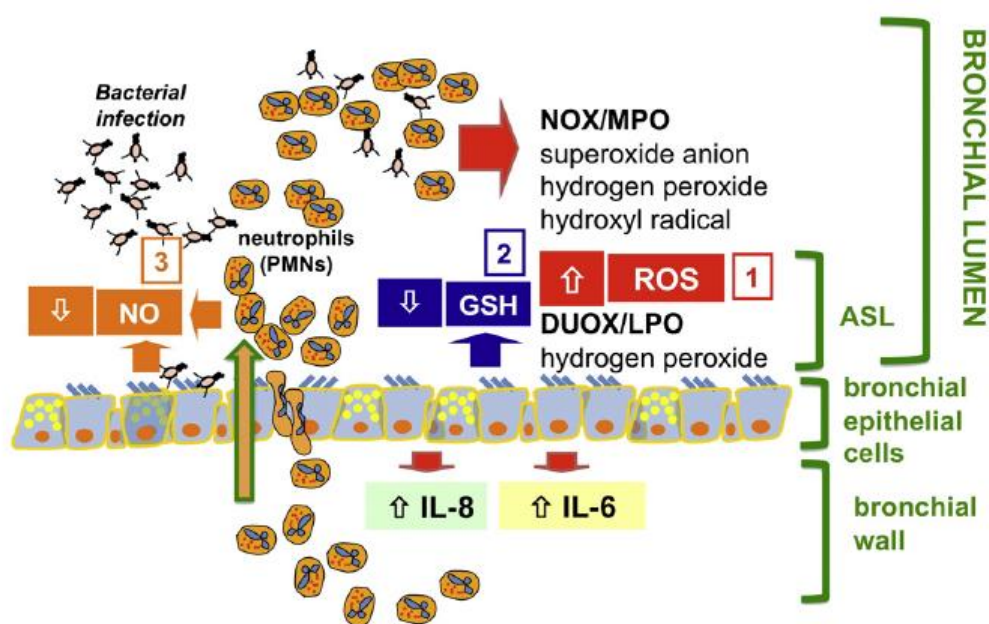
2.1.2 Infecção e inflamação

A infecção bacteriana recorrente é uma das principais causas da inflamação crônica que acomete os pacientes com FC (ELIZUR; CANNON; FERKOL, 2008). Dentre as principais bactérias patogênicas a *P aeruginosa* é a mais prevalente e considerada a mais agressiva (GRASSMÉ et al., 2010). Tem sido demonstrado que, em resposta à infecção por *P aeruginosa*, as células imunes produzem maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias (HEIJERMAN, 2005). Como consequência, a função pulmonar se deteriora mais rapidamente em pacientes infectados por essa bactéria quando comparados àqueles colonizados por outras (NIXON et al., 2001). De fato, as vias respiratórias dos pacientes com FC infectadas por *P aeruginosa* potencializam a proliferação da inflamação e a resposta contínua das células do sistema imune e essa infecção crônica resulta na destruição progressiva do pulmão, no aumento das exacerbações da doença e da mortalidade (MURPHY et al., 2010).

2.1.3 Alteração no metabolismo dos ácidos graxos essenciais

A alteração do metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados da série ômega 3 e 6 também pode estar relacionada a CFTR, provocando alterações que estimulam a inflamação na FC (IONESCU et al., 2006). A presença de uma CFTR defeituosa parece produzir um desequilíbrio redox nas células epiteliais e fluidos extracelulares e causar uma geração anormal de espécies reativas de oxigênio (GALLI et al., 2012)(Figura 1). O aumento de espécies pró-oxidantes, como resultado de aumento de neutrófilos e células epiteliais brônquicas, contribui para o dano progressivo do tecido pulmonar e para a amplificação da resposta inflamatória nas vias aéreas da FC. Um defeito do metabolismo da glutatona, juntamente com um consumo e absorção reduzidos de vitaminas antioxidantes lipossolúveis (vitamina E e carotenoides) pode contribuir para uma proteção antioxidante defeituosa, que pode aumentar o estresse oxidativo, juntamente com a progressão do estado clínico (WOOD et al., 2003).

Figura 1. Desequilíbrio oxidativo nas vias aéreas de pacientes com FC



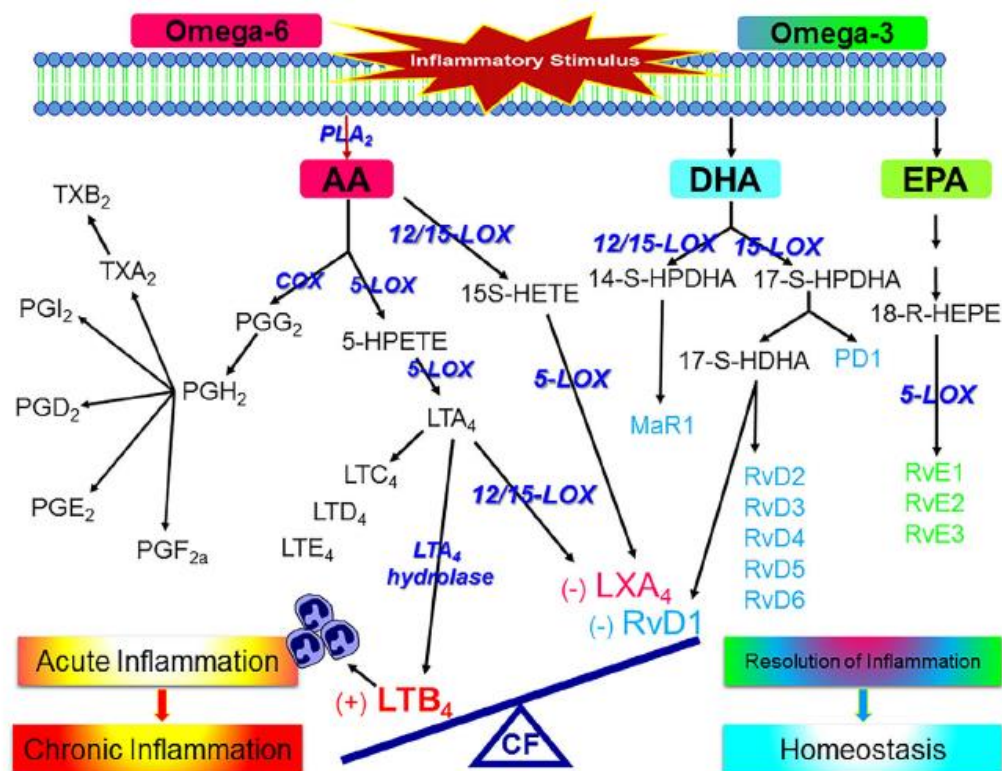
Fonte: Figura extraída de(GALLI et al., 2012).

Legenda: NO: óxido nítrico; GSH: glutatona reduzida; ROS: espécies reativas de Oxigênio; ASL: líquido da superfície das vias aéreas

Os AGEs dão origem aos eicosanoides que podem atuar diretamente sobre a síntese dos mediadores inflamatórios, estimulando e/ou inibindo a produção de citocinas pró ou anti-inflamatórias (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018). O ácido araquidônico (AA) é derivado de ácidos graxos poli-insaturados ômega 6 e está primariamente associado à ativação da resposta inflamatória do hospedeiro. Por outro lado, o ácido docosaexaenoico (DHA) e o ácido eicosapentaenoico (EPA) são derivados de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 e estão associados à redução da inflamação e ao retorno à homeostase (FREEDMAN et al., 2004).

Na FC, o AA aumenta e o DHA diminui levando ao aumento de mediadores pró-inflamatórios, como o leucotrieno B4 (LTB4), e menor produção de lipoxina A4 (LXA4), um significativo mediador pró-resolução (SERHAN, 2017). Essa condição aumenta o influxo de neutrófilos para as vias aéreas. Além disso, o mediador pró-resolução, resolvin D1 (EICKMEIER et al., 2017), um produto do metabolismo do DHA, diminuiu consideravelmente (Figura 2). A infiltração crônica de neutrófilos resultante é responsável em grande parte pela fisiopatologia inflamatória associada à doença pulmonar da FC (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018).

Figura 2. Desequilíbrio entre os metabólitos eicosanóides pró-inflamatórios e pró-resolução na fibrose cística (FC)



Fonte: Figura extraída de (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018).

Legenda: AA: ácido araquidônico; DHA: ácido docosaexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; LTB₄: Leucotrieno B₄; LXA₄: Lipoxina A₄; RvD1: Resolvin D1.

2.2 CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA FC

A presença de substâncias quimiotáticas oriundas do hospedeiro (interleucinas) e de bactérias (produtos bacterianos solúveis) são os responsáveis por provocar a migração intensa de neutrófilos para os pulmões (DHOOGHE et al., 2014) (Figura 3). Além disso, esse aumento é devido também a uma diminuição da depuração (NICHOLS; CHMIEL, 2015). O neutrófilo é central para o processo de doença na via aérea com FC. A presença de neutrófilos em número elevado causa liberação de elastase neutrofílica, uma serina protease liberada de grânulos de neutrófilos primários, que danifica diretamente a parede das vias

aéreas por digerir a elastina e outras proteínas estruturais (DHOOGHE et al., 2014; ELIZUR; CANNON; FERKOL, 2008).

Esse infiltrado persistente de neutrófilos leva a uma resposta inflamatória anormal, caracterizada por elevadas concentrações de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, interferon- γ (IFN- γ) e TNF- α (ARMSTRONG et al., 2005; HSU et al., 2016; ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018; SHMARINA et al., 2017). A IL-17 promove a sinalização inflamatória das células em resposta a estímulos nocivos. Ela é uma molécula importante na defesa do hospedeiro, mas se está presente em quantidades excessivas, particularmente uma vez que a infecção crônica é estabelecida, pode aumentar a inflamação promovendo o influxo de neutrófilos (MCALLISTER et al., 2005). Essas citocinas pró-inflamatórias são sintetizadas pela transcrição do fator nuclear kappa β , que é ativado pela interação celular com bactéria e produtos de bactérias (WEBER et al., 2001).

Inversamente, foram medidas concentrações reduzidas de IL-10 (STAROSTA et al., 2006), óxido nítrico e de lipoxinas (KARP et al., 2004), que possuem propriedades anti-inflamatórias, destacando-se um desequilíbrio nos sinais inflamatórios na FC. IL-10 bloqueia a resposta inflamatória aguda, regula negativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias, inibe os fatores de transcrição pró-inflamatórios e induz apoptose de neutrófilos (NICHOLS; CHMIEL, 2015). A redução do óxido nítrico pode exacerbar a alteração do líquido da superfície das vias aéreas, prejudicar a capacidade do músculo das vias aéreas para relaxar, contribuir para a obstrução brônquica, inibir a morte bacteriana e promover a inflamação (MHANNA et al., 2001). Esse desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias promove a amplificação da resposta inflamatória na FC.

O infiltrado de neutrófilos nas vias aéreas libera também oxidantes que danificam as vias aéreas e quimiotáticos que estimulam ainda mais o influxo de neutrófilos. LTB₄ e IL-8 têm ação quimiotática e recrutam quantidades elevadas de neutrófilos para as vias aéreas,

contribuindo para manutenção do ciclo vicioso de inflamação responsável pela deterioração pulmonar (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018).

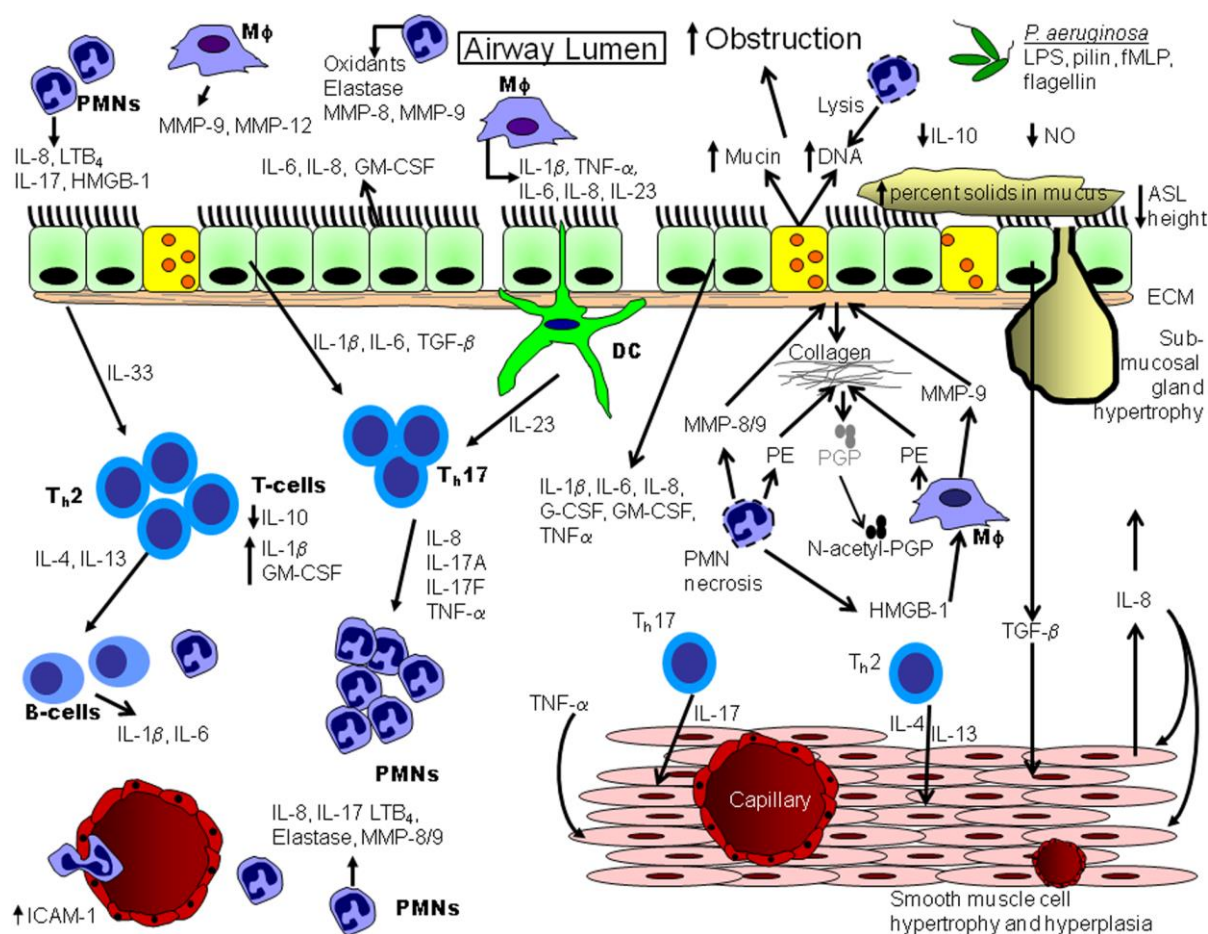
Além de neutrófilos, células dendríticas, linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e células musculares lisas das vias aéreas, também produzem mediadores inflamatórios e estão ativamente envolvidos na resposta inflamatória do hospedeiro com FC (NICHOLS; CHMIEL, 2015).

Os macrófagos são responsáveis por depurar o pulmão de microrganismos, produtos microbianos e detritos celulares por fagocitose. Os macrófagos podem ser a primeira célula das vias aéreas a encontrar um patógeno. Se o macrófago estiver anormal, como provavelmente ocorre na FC, este pode ser o evento sentinela desencadeando a resposta inflamatória anormal do hospedeiro (BRENNAN et al., 2009). Alguns macrófagos produzem grandes concentrações de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-8 e outros mediadores que iniciam a resposta inflamatória. Por outro lado, outros macrófagos têm mais funções de contrarregulação, liberam IL-4, IL-13 e IL-10, participam da reparação e remodelação dos tecidos ajudando a conter a resposta inflamatória no pulmão (NICHOLS; CHMIEL, 2015). Na FC, observa-se uma disfunção na secreção de macrófagos levando a maior produção de mediadores pró-inflamatórios (BRUSCIA et al., 2009; DERIY et al., 2009). Essa disfunção pode ter relação com a elevação de IFN- γ encontrada nesses pacientes (PUKHALSKY et al., 2004; SHMARINA et al., 2017). O IFN- γ é uma citocina envolvida na amplificação da resposta pró-inflamatória, principalmente por meio da estimulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias e da ativação de macrófagos (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Com relação aos linfócitos, estudo demonstrou que as células T de pacientes com FC produzem menos IL-10 (MOSS et al., 1996). Essas células T são ativadas por IL-6, IL-17 e IL-23, todos eles abundante nas vias aéreas de pacientes com FC. IL-23 e IL-17 promovem a

sinalização celular de células T-helper 17 (Th17) em resposta a estímulos (TAN et al., 2011). Células Th17 produzem IL-8 e IL-17, promovendo influxo de neutrófilos. Os neutrófilos recrutados perpetuam o processo inflamatório secretando quimiocinas, que recrutam mais células Th17. A IL-17 também é produzida por outros tipos de células, incluindo células T *natural killer*, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e monócitos no sangue (TAN; ROSENTHAL, 2013).

Figura 3. Visão simplificada da resposta inflamatória das vias aéreas com FC



Fonte: Figura extraída de (NICHOLS; CHMIEL, 2015)

2.3 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E REPERCUSSÕES CLÍNICAS NA FC

A reação inflamatória crônica desencadeia efeitos sistêmicos como o aumento no gasto energético de repouso, a alteração na captação e no aproveitamento de nutrientes, o aumento no estímulo dos processos catabólicos e a perda de massa muscular e óssea (COURTNEY; ENNIS; ELBORN, 2004; SOETERS; SCHOLS, 2009). O TNF- α , quando atinge a circulação sistêmica, atua sobre o metabolismo intermediário também elevando o gasto energético de repouso e induzindo a lipólise, o catabolismo, a anorexia e a perda de peso (COURTNEY; ENNIS; ELBORN, 2004).

Além disto, estudos têm mostrado que as citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF- α e IL-1 β , são importantes promotoras da reabsorção óssea, além de inibirem a sua formação. Em muitos pacientes com FC isto pode levar à ocorrência de baixa densidade mineral óssea, ocasionando a osteoporose e a osteomalácia (ARIS et al., 2000; IONESCU et al., 2000).

A IL-1 β , também, contribui para o surgimento da anorexia, induz febre e promove catabolismo proteico muscular (NICHOLS; CHMIEL, 2015). Já a IL-6 é uma potente indutora da resposta inflamatória aguda (ROESCH; NICHOLS; CHMIEL, 2018) e a IL-17 foi correlacionada inversamente com função pulmonar e foi descrita como um bom biomarcador para a exacerbação pulmonar da FC (TAYLOR et al., 2016).

O desequilíbrio das citocinas e a inflamação persistente observados nos pacientes com FC favorece a indução de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) (JEAN-BAPTISTE, 2007), sendo observadas concentrações elevadas deste marcador em pacientes infectados por *P aeruginosa* (MARTIN et al., 2010).

2.4 IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA FC

Ao longo dos últimos anos, um adequado estado nutricional tem sido apontado como um fator protetor de progressão da doença pulmonar reduzindo, conseqüentemente, a frequência e a gravidade das exacerbações na FC (HOLLANDER et al., 2014; STALLINGS et al., 2008). Além disso, também é considerado um independente marcador prognóstico de sobrevida (FOGARTY et al., 2012).

Desde que Corey *et al.* (1988) descreveram que uma dieta hipercalórica, rica em gordura, com reposição adequada de enzimas pancreáticas estava associada a maior sobrevida, a nutrição tornou-se um dos pilares da terapêutica na FC (COREY et al., 1988).

Desde então, diversos estudos evidenciaram a importância da nutrição para pacientes com FC. Em 2002, um estudo alemão demonstrou que o estado nutricional era um marcador de função pulmonar independente da colonização por *P aeruginosa* (STEINKAMP; WIEDEMANN, 2002). Outro estudo demonstrou que os parâmetros de crescimento aos três anos eram preditores de função pulmonar aos seis anos (KONSTAN et al., 2003). Além disso, observou-se que a relação do estado nutricional com função pulmonar estava correlacionada com a massa muscular (ALVAREZ et al., 2016; CHAVES et al., 2015) e que a estatura estava associada com sobrevida, sugerindo que déficit de crescimento, especialmente em fases iniciais da vida tinham repercussões no desenvolvimento pulmonar (BEKER; RUSSEK-COHEN; FINK, 2001).

Ainda em 2002, os consensos de nutrição já recomendavam que os pacientes deveriam manter a relação do peso para estatura (P/E) ou o índice de massa corporal (IMC/I) igual ou superior ao percentil 25 (BOROWITZ; BAKER; STALLINGS, 2002; SINAASAPPEL et al., 2002). No entanto, em 2008, Stallings e colaboradores., relacionando os dados dos registros americanos de FC de 2005, observaram forte associação do estado

nutricional com função pulmonar estabelecendo a meta do P/E ou IMC/I acima ou igual ao percentil 50 para lactentes e crianças e adolescentes de 2 a 18 anos, respectivamente (STALLINGS et al., 2008).

Com base nesse estudo, as diretrizes de FC passaram a recomendar que os pacientes com FC alcancem padrão de crescimento semelhante à mediana da população sadia (BOROWITZ et al., 2009; LAHIRI et al., 2016; TURCK et al., 2016; VAN DER HAAK et al., 2019). Sanders *et al.* demonstraram que os pacientes que atingiam a meta mais precocemente durante os primeiros anos de vida e conseguiam se manter nela apresentavam melhores parâmetros de função pulmonar aos seis anos (SANDERS et al., 2018).

O impacto do crescimento nos primeiros anos de vida em resultados de longo prazo tem sido evidenciado, também devido à triagem neonatal (COMEAU et al., 2007). As evidências a favor da triagem neonatal para FC são convincentes, especialmente com relação ao estado nutricional (FARRELL et al., 2005). O diagnóstico precoce, dentro de semanas após o nascimento, oferece grande oportunidade para prevenir a desnutrição e garantir crescimento ótimo no início da infância e esses benefícios de crescimento se sustentam no longo prazo levando a uma melhor altura na fase adulta (ZHANG et al., 2016).

Nos últimos anos, tem se destacado a importância do crescimento intrauterino (SCHLÜTER et al., 2019) e durante os primeiros dois anos de vida (USATIN et al., 2017), sugerindo inclusive que os pacientes deveriam ter uma relação do P/E igual ou acima do percentil 75, nessa faixa etária para garantir uma melhor função pulmonar na adolescência (USATIN et al., 2017). Esses estudos destacam que a recuperação do estado nutricional nesses primeiros anos de vida é crítica para pacientes com FC, pois a desnutrição durante a infância tende a persistir e a aceleração de crescimento após os dois anos é menos provável (SAVANT; MCCOLLEY, 2019). Além disso, a recuperação precoce prediz melhores

resultados de saúde posteriores impactando na sobrevida desses pacientes (SANDERS et al., 2018; SCHLÜTER et al., 2019).

Dieta hipercalórica, hiperproteica e rica em gorduras tem sido recomendada para esses pacientes e está associada com melhor crescimento, função pulmonar e sobrevida (SAVANT; MCCOLLEY, 2019). No entanto, preocupação com sobrepeso, obesidade e suas consequências como dislipidemia têm sido tema de estudos nos últimos anos (DEL CIAMPO; SAWAMURA; MACHADO FERNANDES, 2013). Por isso, a qualidade da alimentação oferecida, também precisa ser melhor avaliada nesses pacientes. Estudo que avaliou a ingestão alimentar de pacientes com FC de 2 a 18 anos constatou que eles consumiam alimentos mais ricos em calorias, mas pobres em nutrientes do que os controles de mesma idade (SUTHERLAND et al., 2018).

Esse padrão dietético parece não ser o ideal para a saúde a longo prazo, especialmente porque esses pacientes apresentam estresse oxidativo elevado e deficiência de antioxidantes, predispondo à ocorrência de danos celulares e piora do estado clínico (WOOD et al., 2001). Além disso, deficiência de AGE tem sido bem descrita na FC (STRANDVIK, 2010) sendo caracterizada pelo decréscimo nos níveis plasmáticos de ácido linoleico e DHA e aumento de ácido araquidônico (SEEGMILLER, 2014).

Alguns componentes da dieta ou padrões alimentares parecem retardar ou promover o processo inflamatório. Dentre os componentes, os antioxidantes (SAGEL et al., 2018) e ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega 3 (PANCHAUD et al., 2006) estão relacionados com um papel anti-inflamatório. O efeito da suplementação com antioxidantes e AGE em FC tem sido foco de estudo de vários pesquisadores e duas revisões sistemáticas foram realizadas pela *Cochrane Library* sobre esse tema em 2014 (CIOFU; LYKKESFELDT, 2014) e 2016 (OLIVER; WATSON, 2016), respectivamente. Buscando atualizar as revisões anteriores e reunir o que a literatura traz sobre a suplementação de

antioxidantes e AGE na FC em um único estudo realizamos uma revisão sistemática que será apresentada no artigo 1.

Um padrão dietético estilo mediterrâneo rico em grãos integrais, peixes, frutas e verduras, moderada ingestão de azeite e baixa ingestão de carne vermelha, está associado com menores níveis de mediadores pró-inflamatórios, em pacientes com doença cardiovascular (ESTRUCH; ROS; MARTINEZ-GONZALEZ, 2013), e com uma melhora no grau de controle da asma (BARROS et al., 2008). Na FC, ainda não existem estudos demonstrando o efeito da dieta mediterrânea. Existe um estudo que relacionou o perfil sérico de ácidos graxos com a ingestão alimentar de uma população mediterrânea adulta, evidenciando um metabolismo anormal dos ácidos graxos em indivíduos com FC (OLVEIRA et al., 2006).

2.5 DIETA MEDITERRÂNEA

O padrão alimentar mediterrâneo é um dos mais estudados em todo o mundo. As primeiras referências a suas propriedades de saúde foram focadas no efeito protetor sobre a incidência de doenças cardiovasculares (ESTRUCH et al., 2006). Posteriormente, nutrientes específicos, componentes alimentares e padrão alimentar em si foram inversamente associados a várias condições, incluindo doenças cardiovasculares (BECHTHOLD et al., 2019) certos tipos de câncer (SCHWINGSHACKL et al., 2018), diabetes (SCHWINGSHACKL et al., 2017a), obesidade (SCHLESINGER et al., 2019), hipertensão (SCHWINGSHACKL et al., 2017b), asma (PAPAMICHAEL et al., 2017, 2019), declínio cognitivo, saúde mental, qualidade de vida e envelhecimento saudável, entre outros (DINU et al., 2018). Essas observações podem ser explicadas pelas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitrombóticas, antineoplásicas e hipolipemiantes dos componentes bioativos

da dieta mediterrânea (SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019).

Em 2010, a dieta mediterrânea (DM) foi declarada Patrimônio Cultural Imaterial da Humanidade pela UNESCO. Esse padrão alimentar deve ser entendido não apenas como um conjunto de alimentos, mas também como um modelo cultural que envolve a maneira como os alimentos são escolhidos, produzidos, processados e distribuídos (SERRA-MAJEM et al., 2019).

2.5.1 Conceito

O conceito de DM foi desenvolvido por Keys *et al.* nos anos de 1950 através do “estudo dos Sete Países” desenvolvido nos Estados Unidos, Itália, Japão, Grécia, Finlândia, Holanda e antiga Iugoslávia (KEYS, 1966). Avaliou-se a dieta e o modo de vida de 12.763 homens de meia idade, identificando os possíveis fatores que protegiam ou potencializavam as doenças cardiovasculares. A baixa incidência de doenças cardiovasculares e elevada expectativa de vida encontrada na população de Creta foi associada a uma dieta rica em gorduras monoinsaturadas, com baixo teor de gorduras saturadas, elevado consumo de pescados, frutas, verduras e legumes, grãos integrais, leguminosas e moderada ingestão de vinho (KEYS et al., 2017).

Em 1993 a Conferência Internacional sobre Dietas do Mediterrâneo definiu o termo como um padrão alimentar encontrado nas áreas olivícolas da região do Mediterrâneo durante o início dos anos 1960 (SERRA-MAJEM et al., 2019). O nível de aderência a essa dieta diminuiu bastante nos países mediterrânicos no século atual (VILARNAU et al., 2018). Aspectos sociais e econômicos podem explicar essa mudança de modelo alimentar: urbanização, integração das mulheres no mercado de trabalho e, portanto, a perda de conhecimentos e práticas alimentares e culinárias (SERRA-MAJEM et al., 2019).

2.5.2 Componentes da dieta mediterrânea

As principais características dessa dieta são: consumo elevado de frutas, verduras e legumes, de leguminosas e cereais integrais, oleaginosas, uso do azeite como principal fonte lipídica, consumo regular de peixes, baixo consumo de carnes vermelhas, ingestão moderada, porém, regular de produtos lácteos (basicamente leite, queijo e iogurte), baixo consumo de produtos industrializados e vinho consumidos em pequenas quantidades, normalmente acompanhando refeições (ESTRUCH; ROS; MARTINEZ-GONZALEZ, 2013).

Com relação à composição de legumes e frutas na DM, a ênfase está nos vegetais sazonais cultivados em campo como saladas frescas, tomate, berinjela, pepino, couve, rabanete, rúcula, alho, espinafre, alface, frutas cítricas, como laranjas, morangos, romãs, figos, uvas, damascos, pêssegos, nectarinas e melões (SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019). Esses alimentos são fontes importantes de compostos fenólicos (principalmente flavonoides), terpenos, fibras alimentares, potássio, vitamina A, vitamina C, vitamina K, cobre, magnésio, vitamina E, vitamina B6, folato, ferro, tiamina, niacina e colina (DELGADO; VAZ ALMEIDA; PARISI, 2016).

O grupo de grãos incluem grãos propriamente ditos, como arroz, aveia e pipoca, bem como produtos que usam grãos como ingrediente (por exemplo, pão, cereais, biscoitos e massas) (SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019). Os grãos integrais são uma fonte de fibra, ferro, zinco, manganês, folato, magnésio, cobre, tiamina, niacina, vitamina B6, fósforo, selênio e riboflavina (DELGADO; VAZ ALMEIDA; PARISI, 2016). Os principais ingredientes das leguminosas são proteínas, fibras, fitoesteróis, folato, vitamina B6, flavonas e minerais (DELGADO; VAZ ALMEIDA; PARISI, 2016).

Oleaginosas comumente consumidas incluem castanhas, pistache, amêndoas, amendoins, avelãs e nozes. As oleaginosas são uma rica fonte de ácidos graxos mono

(MUFAs) e poli-insaturados (PUFAs), incluindo ácido linoleico e linolênico, fenóis, flavonoides, isoflavonoides, fitoesteróis e ácido fítico, vitamina E, vitamina B2, folato, fibra, além de minerais como magnésio, fósforo, potássio, cobre e selênio (DELGADO; VAZ ALMEIDA; PARISI, 2016). Os peixes recomendados na DM são sardinha, cavala, mexilhões, polvo, ostras, salmão, robalo, camarão, lula e atum (SCHWINGSHACKL; MORZE; HOFFMANN, 2019). Os nutrientes bioativos mais importantes são os PUFAs de cadeia longa ômega 3, EPA e DHA (DELGADO; VAZ ALMEIDA; PARISI, 2016).

O azeite extravirgem é considerado um componente essencial da DM, sendo uma fonte importante de MUFAs e polifenóis ou outros metabólitos secundários das plantas (por exemplo, oleuropeína, tirosol, hidroxitirosol, secoiridoides, lignanas)(LÓPEZ-MIRANDA et al., 2010).

2.5.3 DM, estresse oxidativo e inflamação

O mecanismo exato pelo qual a DM exerce seus efeitos benéficos ainda precisa ser elucidado. Existem várias hipóteses sobre ingredientes e fatores bioativos, às vezes com modos de ação inter-relacionados e sobrepostos. O azeite extravirgem é uma fonte importante de compostos fenólicos antioxidantes ligados a uma redução no dano oxidativo ao DNA (PARKINSON; CICERALE, 2016). Consumo de azeite também foi associado a redução dos níveis de Tromboxano A2 e LTB4 (BOGANI et al., 2007; PIGNATELLI et al., 2015).

EPA e o DHA são substratos para a produção de eicosanoides anti-inflamatórios e resolvinas. Além disso, o consumo de ácidos graxos ômega-3 reduz citocinas inflamatórias circulantes, como TNF- α , IL-1 β e IL-6(CALDER; YAQOUB, 2009).

Vários ingredientes encontrados em grãos integrais e azeite extravirgem como ácido ferúlico, apigenina, lignanas e ácido fítico podem modular a inflamação inibindo enzimas pró-inflamatórias ou agindo como antioxidantes (PRICE et al., 2012). Em relação as oleaginosas, consumo foi associado a redução de RNA mensageiro de monócitos para TNF- α e IL-6 (JIMÉNEZ-GÓMEZ et al., 2009).

2.5.4 Avaliação da aderência a DM

Uma ferramenta comum para avaliar a adesão a DM em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos baseia-se em índices de qualidade da dieta, sendo o mais comumente utilizado, o proposto por Trichopoulou *et al.* em 1995 e atualizado em 2003 (TRICHOPOULOU et al., 1995, 2003). De qualquer forma, existem muitos outros escores de avaliação. Uma revisão com de 27 meta-análises baseadas em 70 estudos de coorte identificou 34 escores diferentes para definir a adesão à DM (GALBETE et al., 2018) .

O KIDMED (*Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*) é uma ferramenta para avaliar a adesão a DM para crianças e adolescentes. Foi desenvolvido por Serra-Majem *et al.* (SERRA-MAJEM et al., 2004). O índice varia de 0 a 12 e é baseado em um teste de 16 perguntas que pode ser auto administrado ou conduzido por entrevista (pediatra, nutricionista, etc.). As perguntas que denotam uma conotação negativa em relação a DM recebem um valor de -1 e as com um aspecto positivo +1. A soma dos valores do teste é classificada em três níveis: 1) > 8 , dieta mediterrânea ideal; 2) 4-7, melhorias necessárias para ajustar a ingestão aos padrões do Mediterrâneo; 3) ≤ 3 , qualidade de dieta muito baixa.

3 JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

Existem muitas evidências que suportam o aumento do processo inflamatório na FC e sua relação com a progressão da doença pulmonar. O estado nutricional, também apresenta uma relação muito íntima com a função pulmonar e impacta sobrevida desses pacientes.

Oferecer uma dieta hipercalórica e hiperproteica faz parte da assistência nutricional e tem por objetivo manter os pacientes com um ótimo estado nutricional. No entanto, nos últimos anos tem havido uma preocupação quanto à qualidade da dieta oferecida, especialmente pelo conhecimento que uma dieta de padrão ocidental com alta ingestão de carnes vermelhas, gorduras saturadas, grãos refinados e açúcares simples tem um impacto negativo sobre o status inflamatório.

Por outro lado, o padrão alimentar mediterrâneo tem sido o mais estudado no mundo e tem sido associado à prevenção de doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes tipo 2, obesidade, câncer, entre outras doenças. Com relação à asma, existem evidências que a dieta mediterrânea esteja associada além da prevenção, com a melhora do parâmetro inflamatório desses pacientes.

Na FC, ainda não existem estudos demonstrando o efeito da dieta mediterrânea. Existe um único estudo que relacionou o perfil sérico de ácidos graxos com a ingestão alimentar de uma população mediterrânea adulta. Além disso, existem diversos estudos sobre a suplementação de componentes nutricionais isolados como antioxidantes e AGE e seu impacto no perfil inflamatório e clínico de pacientes com FC.

Tendo em vista a importância do status inflamatório e da nutrição para a progressão da doença pulmonar em pacientes com FC, bem como a relação entre padrão alimentar e doenças inflamatórias, o presente trabalho busca reunir evidências na literatura sobre antioxidantes e AGE e avaliar o efeito da dieta mediterrânea sob o perfil inflamatório, nutricional, função

Justificativa

pulmonar e qualidade de vida em pacientes com FC.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da dieta mediterrânea no estado inflamatório, nutricional, na função pulmonar e na qualidade de vida de pacientes com fibrose cística.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão sistemática sobre o efeito da suplementação com micronutrientes antioxidantes e AGE no estado nutricional, função e exacerbação pulmonar, marcadores inflamatórios e qualidade de vida de pacientes com FC.
 - Realizar a tradução e adaptação transcultural do questionário *Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescents* (KIDMED).
 - Avaliar o impacto da dieta mediterrânea nos níveis dos mediadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ e PCR), nos indicadores nutricionais, composição corporal, na função pulmonar, no teste de caminhada, na frequência das exacerbações pulmonares, na colonização pulmonar, no escore de Shwachman-Kulczycki e na qualidade de vida em pacientes com FC.
-

5 METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

5 METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

5.1 DELINEAMENTO

Foi realizada uma revisão sistemática a respeito do efeito da suplementação de micronutrientes orais antioxidantes e AGE sobre o estado nutricional, função e exacerbação pulmonar, marcadores inflamatórios e qualidade de vida em pacientes com FC.

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do *Cochrane Handbook* (HIGGINS; GREEN, 2008) e foi descrita de acordo com a diretriz da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)(MOHER et al., 2009). Um protocolo foi projetado a priori e registrado no PROSPERO: Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (número de registro: CRD42018092042).

A questão de pesquisa desta revisão sistemática seguiu a sigla PICOS: P (*participants*) - pacientes com FC; I (*intervention*) - suplementação alimentar com antioxidantes (vitamina A, C, E, selênio, cobre, manganês, zinco, cromo) ou AGE em qualquer dosagem, frequência e duração; C (*control*) - placebo, outra intervenção ou dieta habitual; O (*outcomes*) - estado nutricional, função pulmonar e exacerbação, marcadores inflamatórios e qualidade de vida; S (*study design*) - ensaios clínicos randomizados.

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade incluíram: ensaios clínicos randomizados (ECR); pacientes com FC, de qualquer idade diagnosticados clinicamente e por teste de suor ou teste genético; suplementação dietética com micronutrientes antioxidantes ou AGE de qualquer dosagem, frequência e duração em comparação com placebo, outra intervenção ou dieta

usual; e estado nutricional, função e exacerbação pulmonar, marcadores inflamatórios e qualidade de vida, considerados como principais desfechos na FC. Não houve restrição quanto ao idioma, ano de publicação ou tempo de seguimento.

5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Scopus foram pesquisadas para artigos publicados de 1948 a fevereiro de 2019. A estratégia de busca incluiu as etapas descritas no Quadro 1 usando descritores (cabeçalhos MeSH e outros termos de entrada) relacionados a FC, micronutrientes antioxidantes, AGE e ensaios clínicos.

A estratégia de busca apresentada no Quadro 1 foi utilizada para encontrar estudos no PubMed. Termos semelhantes foram inseridos em outros bancos de dados. As referências dos estudos incluídos nesta revisão foram verificadas em busca de outros estudos potencialmente elegíveis.

Quadro 1 - Estratégias de busca para encontrar estudos no Pubmed

1. ("Cystic Fibrosis"[Title/Abstract] OR "Fibrosis, Cystic"[Title/Abstract] OR "Mucoviscidosis" [Title/Abstract] OR "Pulmonary Cystic Fibrosis"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cystic Fibrosis"[Title/Abstract] OR "Fibrocystic Disease of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Cystic Fibrosis of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Cystic Fibrosis"[Mesh])
2. (Antioxidants[Title/Abstract] OR "Antioxidant Effect"[Title/Abstract] OR "Effect, Antioxidant"[Title/Abstract] OR "Anti-Oxidant Effect"[Title/Abstract] OR "Anti Oxidant Effect"[Title/Abstract] OR "Effect, Anti-Oxidant"[Title/Abstract] OR "Anti-Oxidant Effects"[Title/Abstract] OR "Anti Oxidant Effects"[Title/Abstract] OR "Effects, Anti-Oxidant"[Title/Abstract] OR "Antioxidant Effects"[Title/Abstract] OR "Effects, Antioxidant"[Title/Abstract] OR "vitamin C"[Title/Abstract] OR "ascorbic acid"[Title/Abstract] OR "Acid, Ascorbic"[Title/Abstract] OR "L-Ascorbic Acid"[Title/Abstract] OR "Acid, L-Ascorbic" [Title/Abstract] OR "L Ascorbic

Acid"[Title/Abstract] OR "vitamin E"[Title/Abstract] OR tocopherols[Title/Abstract] OR "alfa-tocopherol"[Title/Abstract] OR "β-carotene"[Title/Abstract] OR "Carotene, beta"[Title/Abstract] OR Betacarotene [Title/Abstract] OR "beta-Carotene" [Title/Abstract] OR "vitamin A"[Title/Abstract] OR "provitamin A"[Title/Abstract] OR zinc[Title/Abstract] OR copper[Title/Abstract] OR manganese[Title/Abstract] OR chromium[Title/Abstract] OR selenium[Title/Abstract] OR magnesium[Title/Abstract] OR "Fatty Acids, Essential"[Title/Abstract] OR "Acids, Essential Fatty"[Title/Abstract] OR "Essential Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "Fatty Acids, Omega-3"[Title/Abstract] OR "n-3 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "n 3 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid"[Title/Abstract] OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid"[Title/Abstract] OR "n-3 PUFA"[Title/Abstract] OR "PUFA, n-3"[Title/Abstract] OR "n 3 PUFA"[Title/Abstract] OR "Omega 3 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "n3 PUFA"[Title/Abstract] OR "PUFA, n3"[Title/Abstract] OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid"[Title/Abstract] OR "n3 Oils"[Title/Abstract] OR "n-3 Oils"[Title/Abstract] OR "n 3 Oils"[Title/Abstract] OR "Omega-3 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "n3 Fatty Acid"[Title/Abstract] OR "Fatty Acid, n3"[Title/Abstract] OR "Docosahexaenoic Acids" [Title/Abstract] OR "Acids, Docosahexaenoic" [Title/Abstract] OR "Docosahexenoic Acids" [Title/Abstract] OR "Acids, Docosahexenoic" [Title/Abstract] OR "Eicosapentaenoic Acid" [Title/Abstract] OR "Eicosapentanoic Acid" [Title/Abstract] OR "Acid, Eicosapentanoic" [Title/Abstract] OR "omega-3-Eicosapentaenoic Acid" [Title/Abstract] OR "omega 3 Eicosapentaenoic Acid" [Title/Abstract] OR "Linoleic Acid"[Title/Abstract] OR "9,12-Octadecadienoic Acid" [Title/Abstract] OR "9,12 Octadecadienoic Acid" [Title/Abstract] OR "Acid, 9,12-Octadecadienoic" [Title/Abstract] OR Linoleate[Title/Abstract] OR "cis,cis-9,12-Octadecadienoic Acid" [Title/Abstract] OR "Linolelaidic Acid" [Title/Abstract] OR "trans,trans-9,12-Octadecadienoic Acid" [Title/Abstract] OR "9-trans,12-trans-Octadecadienoic Acid" [Title/Abstract] OR "9 trans,12 trans Octadecadienoic Acid" [Title/Abstract] OR "Linoelaidic Acid" [Title/Abstract] OR "Fatty Acids, Omega-6"[Title/Abstract] OR "Acids, Omega-6 Fatty"[Title/Abstract] OR "N-6 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "Acids, N-6 Fatty"[Title/Abstract] OR "Fatty Acids, N-6"[Title/Abstract] OR "N 6 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "Omega-6 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "Omega 6 Fatty Acids"[Title/Abstract] OR "Fatty Acids, Omega 6"[Title/Abstract] OR "Fish Oils"[Title/Abstract] OR "Oils, Fish"[Title/Abstract] OR "Fish Oil"[Title/Abstract] OR "Oil, Fish"[Title/Abstract] OR "Fish Liver Oils"[Title/Abstract] OR

<p>“Liver Oils, Fish”[Title/Abstract] OR “Oils, Fish Liver”[Title/Abstract] OR "Antioxidants"[Mesh:NoExp] OR "Ascorbic Acid"[Mesh:NoExp] OR "Vitamin E"[Mesh] OR "beta Carotene"[Mesh] OR "Vitamin A"[Mesh:NoExp] OR "Zinc"[Mesh:NoExp] OR "Copper"[Mesh] OR "Manganese"[Mesh] OR "Chromium"[Mesh:NoExp] OR "Selenium"[Mesh] OR "Magnesium"[Mesh] OR "Fatty Acids, Essential"[Mesh] OR "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Docosahexaenoic Acids"[Mesh:NoExp] OR "Eicosapentaenoic Acid"[Mesh] OR "Linoleic Acid"[Mesh] OR "Fatty Acids, Omega-6"[Mesh] OR "Fish Oils"[Mesh])</p>
<p>3. ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p>
<p>4. #1 AND #2 AND #3</p>

5.4 SELEÇÃO DE ARTIGOS

Dois pesquisadores revisaram independentemente os títulos e resumos de cada artigo identificados na pesquisa bibliográfica. Todos os artigos que claramente não preenchiam os critérios de inclusão foram excluídos. Os artigos selecionados foram recuperados para análise de texto completo e os artigos elegíveis foram identificados. Em caso de discordância, os artigos foram revisados visando uma posição de consenso e, caso não houvesse consenso, o assunto foi encaminhado para um terceiro investigador. A concordância entre os pesquisadores foi calculada pelo coeficiente kappa.

5.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente por dois revisores e, no caso de discordâncias, estas foram resolvidas por um terceiro revisor. Foi utilizado um formulário padronizado com as seguintes informações: autor, país, ano de

publicação, número de participantes, descrição dos participantes do estudo, critérios de inclusão e exclusão, duração e características da intervenção e resultados. Após a extração, os dados foram agrupados em tabelas para facilitar a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre os mesmos.

5.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Dois revisores realizaram independentemente a avaliação da qualidade dos ECRs de acordo com as ferramentas de avaliação de risco de viés Cochrane (DING et al., 2015; HIGGINS et al., 2011) Foram avaliados o risco de viés na geração da sequência aleatória e ocultação de alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e pesquisadores (viés de performance), dados de desfechos incompletos (viés de atrito) e relatório seletivo (viés de notificação), bem como outros vieses. A avaliação de viés em estudos *crossover* (DING et al., 2015) incluiu design cruzado apropriado; ordem aleatória de tratamento; efeitos residual; dados imparciais; ocultação de alocação; cegamento; dados de resultados incompletos; relatórios de resultados seletivos e outros vieses. Os autores consideraram como outros vieses: a falta de avaliação do consumo alimentar, a falta de avaliação da adesão ao tratamento, a existência de diferença no estado nutricional entre os grupos antes do início da suplementação.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Não foram realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais. Toda a pesquisa foi baseada em dados de estudos publicados em bases de dados eletrônicas.

6 METODOLOGIA TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL

6 METODOLOGIA TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL

6.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo do tipo metodológico visando à tradução e adaptação transcultural do instrumento *Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescents* (KIDMED) para a língua portuguesa do Brasil. O processo de adaptação cultural foi desenvolvido com base na metodologia proposta por Beaton *et al.* (BEATON *et al.*, 2000).

6.2 AUTORIZAÇÃO PARA TRADUÇÃO DO INSTRUMENTO

Uma permissão formal para a adaptação transcultural para o português foi obtida de Lluís Serra-Majem, autor principal do instrumento (Anexo A). O KIDMED é um questionário elaborado para quantificação da aderência à dieta mediterrânea de crianças e adolescentes. Esse instrumento contém 16 questões baseadas na avaliação do regime alimentar, de acordo com os princípios que sustentam e enfraquecem os padrões alimentares dessa dieta. Esse questionário pode ser auto administrado ou realizado por meio de entrevista por um profissional de saúde. Cada questão é respondida com “sim” ou “não”, em que as possibilidades de resposta variam de -1 (conotação negativa em relação à dieta mediterrânea) e +1 (conotação positiva em relação à dieta mediterrânea), conforme instrumento original. O índice total varia de 0 a 12, e o somatório final é classificado em três níveis: (1) >8, dieta mediterrânea ideal; (2) 4-7, necessárias melhorias para ajustar a ingestão aos padrões da dieta mediterrânea; (3) ≤3, muito baixa qualidade da alimentação (SERRA-MAJEM *et al.*, 2004).

6.3 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida em escola pública e privada abrangendo a capital e o interior do estado do Rio Grande do Sul. As coletas aconteceram em um projeto pedagógico de Porto Alegre/RS (Projeto Semear) e na escola estadual de Antônio Prado/RS (Escola Estadual Professor Ulisses Cabral).

6.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O tamanho da amostra para o processo de adaptação transcultural foi baseado em Beaton *et al.* para o estágio de pré-teste (BEATON *et al.*, 2000). Para consistência interna, o cálculo amostral foi realizado pela multiplicação do número de questões por 6 (TERWEE *et al.*, 2007).

A composição da amostra seguiu critérios semelhantes aos utilizados por Serra-Majem *et al.* na elaboração do questionário original. Foram incluídas mães de crianças saudáveis de 2 a 9 anos de idade e adolescentes de 10 a 18 anos saudáveis sem déficit cognitivo. A amostra foi de conveniência em escola pública e privada abrangendo a capital e o interior do estado. Foram selecionadas mães de um projeto pedagógico de Porto Alegre/RS (Projeto Semear) e adolescentes de uma escola estadual de Antônio Prado/RS (Escola Estadual Professor Ulisses Cabral). A escolha dos participantes foi de forma aleatória, sem distinção de raça, estado civil ou sexo. O critério de exclusão foi a incapacidade para responder devidamente os questionários em decorrência de limitações cognitivas.

As mães e adolescentes que concordaram em participar responderam algumas questões para caracterização da amostra e em seguida, foi aplicado o instrumento KIDMED

traduzido com questionamento quanto às dúvidas no entendimento das questões. Todas as considerações dos participantes foram registradas.

Na fase de pré-teste; foram avaliadas 15 mães de crianças de 2 a 9 anos e 15 adolescentes de 10 a 18 anos. Para testar a consistência interna e confiabilidade da versão final traduzida, foram aplicados 102 questionários com as mães e adolescentes.

6.5 COLETA DE DADOS

Após a obtenção da autorização formal do autor principal do KIDMED, Lluís Serra-Majem, através de contato via e-mail, procedeu-se à etapa de tradução e adaptação transcultural do instrumento. As etapas ocorreram conforme os procedimentos descritos a seguir.

A versão original do KIDMED foi traduzida para o português por dois tradutores independentes, fluentes em inglês, que conheciam os objetivos do estudo. As versões foram comparadas por duas nutricionistas responsáveis pelo estudo, as quais realizaram a reconciliação de ambas as versões desenvolvendo uma versão final do questionário em português (primeira versão preliminar). Posteriormente, um tradutor independente (professor de inglês), com o idioma inglês como sua língua nativa e fluente na língua-alvo (português), retraduziu a primeira versão preliminar para o inglês (retrotradução). Esse tradutor não tinha acesso ao instrumento original e ao objetivo da pesquisa. Essa retrotradução e as duas traduções anteriores do KIDMED foram levadas em consideração para chegar a um consenso e se obter a segunda versão preliminar. Um comitê de avaliação composto por quatro profissionais de saúde (duas nutricionistas, um pneumologista pediátrico e o autor principal do instrumento) avaliaram a segunda versão, em inglês e em português, verificando equivalência semântica (entre as palavras), idiomática (expressões equivalentes não

encontradas), experimental (palavras adequadas ao contexto cultural) e conceitual (validade do conceito explorado e os eventos experimentados pelos indivíduos leigos), gerando a produção da última versão do instrumento, que foi utilizada para o processo de adaptação. O autor principal sugeriu a inclusão de mais um item de avaliação em virtude do hábito de consumo elevado de bebidas açucaradas por parte da população brasileira. O KIDMED versão brasileira ficou com 17 itens de avaliação.

O processo de adaptação cultural foi desenvolvido com base na metodologia proposta por Beaton *et al* (BEATON et al., 2000). A última versão da tradução do instrumento foi aplicada às mães e/ou responsáveis de crianças menores de 10 anos e aos adolescentes no intuito de avaliar o nível de compreensão e equivalência cognitiva dessa versão do instrumento (pré-teste cognitivo). Em cada um dos itens questionados foi avaliada a dificuldade de compreensão dos entrevistados. A adaptação transcultural foi necessária naquelas perguntas classificadas pelos entrevistados como de difícil compreensão em um número de participantes maior que 15% da amostra estudada. Dessa forma, as dificuldades levantadas durante as entrevistas foram adaptadas para a aplicação do teste final.

As propriedades de medida utilizadas no teste final foram a reprodutibilidade (teste-reteste) e a consistência interna. Esta etapa foi realizada com 102 indivíduos, sendo 51 mães e/ou responsável e 51 adolescentes. A reprodutibilidade foi avaliada com intervalo mínimo e máximo de 7 e 10 dias, respectivamente, com o intuito de se comparar os resultados obtidos pelo mesmo examinador em tempos diferentes.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis de identificação da amostra. Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão ou como mediana

(intervalo interquartilico), dependendo da distribuição das variáveis. A reprodutibilidade foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e pela análise gráfica de dispersão de Bland-Altman, que permite visualizar as diferenças médias e os limites extremos de concordância, com viés calculado pelo teste *t* de Student pareado. A consistência interna foi calculada pelo alfa de Cronbach, com valor mínimo aceitável de 0,7. Os dados foram processados e analisados com auxílio do programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 18.0 para Windows (*IBM Corporation*), sendo estabelecido um nível de significância de 5%.

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (sob n 62014016.0.0000.5327). Todos os participantes deste estudo receberam informações detalhadas a respeito da pesquisa na qual foram submetidos e tiveram todas as suas dúvidas esclarecidas pela pesquisadora. Os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B) e os adolescentes, o termo de assentimento livre e esclarecido (Anexo C). Os participantes foram certificados que a qualquer momento poderiam modificar sua decisão em participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo, bem como a garantia da confidencialidade dos dados.

7 METODOLOGIA ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

7 METODOLOGIA ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

7.1 DELINEAMENTO

Ensaio clínico randomizado controlado com avaliador cegado para os desfechos, conduzido segundo o guia CONSORT ([http:// www.consort-statement.org/](http://www.consort-statement.org/)) (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010).

7.2 POPULAÇÃO

Pacientes com FC em acompanhamento no ambulatório de Pneumologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

7.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de FC, confirmado através de dois testes de dosagem de sódio e cloro no suor ou pela identificação de 2 mutações sabidamente relacionadas à doença e com idade de 6 a 18 anos.

7.2.2 Critérios de exclusão

1. Pacientes com doença pulmonar avançada ($VEF_1 < 40\%$)
 2. Pacientes em uso de corticoide via oral nos últimos dois meses
 3. Incapacidade de realizar os testes de função pulmonar
-

7.2.3 Cálculo de tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi estimado utilizando o estudo de Sexton *et al.* (SEXTON *et al.*, 2013). Considerando uma diferença mínima de um desvio padrão na dosagem de IL-6 (desvio padrão de 0,68pg/ml), alfa bidirecional = 0,05 e beta = 0,20 (ou poder = 0,80), foram necessários 16 pacientes por grupo. Foram incluídos 20% de indivíduos a mais em decorrência de possíveis perdas, totalizando 20 pacientes por grupo. Esse cálculo contempla o n necessário para identificar diferenças significativas nos escores de qualidade de vida e de função pulmonar entre os grupos.

7.3 RANDOMIZAÇÃO

A randomização foi feita através de programa eletrônico (*Research Randomizer*, <http://www.randomizer.org/form.htm>), realizada por um profissional não pertencente ao grupo de pesquisa, e esse procedimento foi mantido em sigilo dos demais membros da pesquisa. Envelopes lacrados, opacos e sequencialmente numerados foram usados para ocultar a sequência de alocação até que as intervenções fossem designadas. Os pesquisadores responsáveis pelas avaliações foram cegados para os grupos intervenção e controle. A nutricionista que fez a orientação dietética (intervenção e controle) não estava cegada, portanto não participou da coleta de dados.

7.4 INTERVENÇÃO DIETÉTICA

A dieta proposta foi baseada na dieta orientada no estudo PREDIMED (ESTRUCH *et al.*, 2006; ESTRUCH; ROS; MARTINEZ-GONZALEZ, 2013) que demonstrou redução na

mortalidade cardiovascular em estudo multicêntrico. Os alimentos recomendados e desencorajados na dieta estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2- Resumo das recomendações dietéticas aos participantes do grupo de Dieta Mediterrânea (DM)

ALIMENTOS RECOMENDADOS	PORÇÕES
Azeite extravirgem	≥ 4 colheres sopa / dia
Nozes e sementes oleaginosas	≥ 3 porções / semana
Frutas frescas	≥ 3 porções / dia
Vegetais	≥ 2 porções / dia
Peixe (em especial, peixes gordos), frutos do mar	≥ 3 porções / semana
Leguminosas	≥ 3 porções / semana
Carne branca	Em vez de carne vermelha
ALIMENTOS DESENCORAJADOS	
Refrigerantes	< 1 copo / dia
Produtos de panificação e doces	< 3 porções / semana
Gorduras processadas	< 1 porção / dia
Carnes vermelhas e processadas	< 1 porção / dia

Os pacientes do grupo intervenção receberam um kit para garantia do tratamento proposto pelo período de 4 meses composto por:

Azeite	40mL/dia
Oleaginosas	4 porções (30g)/semana
Atum e/ou sardinha	3 porções/semana

Além disso, os pacientes seguiram as orientações dietéticas para a fibrose cística, com aumento da ingestão calórica e uso de suplementos nutricionais, quando necessário.

7.5 DIETA CONTROLE

A dieta controle consistiu na manutenção da recomendação alimentar que o paciente estava seguindo para FC com o uso de suplementos nutricionais quando necessário.

7.6 DESFECHOS

O desfecho primário foi o padrão inflamatório no grupo intervenção em comparação com a dieta convencional para FC. Os desfechos secundários foram estado nutricional, função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos, escore de Shwachman-Kulczycki, frequência de exacerbações pulmonares, colonização bacteriológica qualidade de vida e adesão à dieta mediterrânea (KIDMED).

7.7 LOGÍSTICA

Os pacientes elegíveis foram convidados a participar do estudo no momento do *check-up* anual. Após a assinatura do consentimento informado pelo cuidador responsável, cada paciente participou da avaliação inicial (ANEXO D) e foi aleatoriamente designado para DM ou dieta habitual para FC na proporção de 1: 1 durante 4 meses.

As medidas de resultado no início e após 4 meses foram realizadas por avaliadores cegos e são descritas abaixo:

7.7.1 Avaliação laboratorial

A coleta de sangue venoso periférico foi realizada no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA após 12 horas de jejum e pelo menos 15 minutos de repouso, entre 7 e 9 horas da manhã, com a intenção de submeter todos os pacientes à mesma influência do ritmo circadiano hormonal. Foram coletados 5 ml de sangue por punção venosa, em tubos a vácuo contendo ácido etilenodiaminotetracético (100 µl para 3,5 ml de sangue). Em seguida, o sangue foi centrifugado em equipamento da marca Eppendorf[®] e modelo 5804 R (Hamburg, Germany) para a obtenção do plasma que foi armazenado a -80 ° C para posterior análise sérica das citocinas inflamatórias.

7.7.1.1 Concentração de citocinas séricas

Os níveis das citocinas foram determinados utilizando um ensaio customizado Multiplex[®] por *beads* magnéticos. Amostras de plasma foram analisadas para IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α e IFN-γ usando um kit disponível comercialmente (Novex[®], Life Technologies, USA) em um analisador Luminex[®] de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, 50 µl das esferas magnéticas de anticorpo pré-misturadas foram adicionadas à placa seguido por 25 µl de amostras de plasma, padrões ou ensaio tampão universal (blanks) e foram incubados durante a noite. No dia seguinte, a placa foi incubada com anticorpo de detecção, estreptavidina-PE, reagente de amplificação 1 e reagente de amplificação 2 (cada incubação durante 30 minutos, seguida de duas lavagens). Os dados foram adquiridos no Luminex[®] Instrument e analisados usando o software xPOTENT.

7.7.1.2 Proteína C reativa ultrasensível (PCR)

A determinação quantitativa da PCR foi realizada no soro usando o kit de diagnóstico Biotecnica® C-Reactive Protein Turbidimetry. O ensaio foi realizado utilizando o Advia 1800® em sistema automatizado, conforme procedimento técnico recomendado pelo fabricante.

7.7.2 Avaliação nutricional

O peso e a estatura foram avaliados por pesquisadores treinados, utilizando técnicas padronizadas. A pesagem foi realizada em balança eletrônica da marca Filizola®, com carga máxima de 150 kg, em que o peso medido tem variação 100g. Os pacientes foram pesados com avental padronizado, descalços e posicionados em pé, no centro da balança.

Para aferição da estatura, foi utilizado um antropômetro da marca Sanny®, fixo na parede lisa e sem rodapé, com haste móvel, graduado em centímetros e menor divisão em milímetros. A estatura foi medida posicionando o paciente descalço no centro do equipamento, com a cabeça livre de adereços, em pé, ereto, com calcanhares unidos, braços estendidos ao longo do corpo, cabeça em plano de Frankfurt, estando os calcanhares, ombros e glúteos em contato com o antropômetro.

A avaliação antropométrica foi realizada a partir dos dados de peso, estatura e idade, com base nos índices Estatura/Idade (E/I) e índice de massa corporal (IMC/I), usando-se como critério o escore Z e o percentil de acordo com os padrões de crescimento da OMS (DE ONIS; ONYANGO, 2008). Os pacientes foram classificados de acordo com a meta nutricional estabelecida para FC (IMC > percentil 50) (STALLINGS et al., 2008).

A composição corporal foi avaliada por análise de bioimpedância com o aparelho Bodystat 1500[®] em pacientes acima de 10 anos. Foram colocados dois eletrodos distal e proximal na mão e no pé unilateralmente. Uma corrente de 800 μ A a 50 KHz foi introduzida através dos eletrodos distais da mão e do pé. Os pacientes ficaram repousando durante três minutos antes das tomadas de medidas e permaneceram deitados em decúbito dorsal, sem adereços metálicos durante a realização do teste. Os indivíduos foram orientados a permanecer em jejum por 4 horas, em abstinência de cafeína e álcool por 24 horas, e não realizar exercício físico nas 24 horas precedentes ao exame. Foram registradas as seguintes variáveis da composição corporal: percentual de gordura e de massa magra.

7.7.3 Função pulmonar

Foram realizados testes de função pulmonar no espirômetro computadorizado (MasterScreen[®], v 4,31, Jaeger, Alemanha), de acordo com as diretrizes para o teste de função pulmonar da *American Thoracic Society* (ATS) 2017 (CULVER et al., 2017). Capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), razão VEF₁/CVF e fluxo médio expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}) foram expressos como porcentagens dos valores previstos normais para idade, sexo e altura, de acordo com as equações de referência da *Global Lungs Initiative* (QUANJER et al., 2012).

7.7.4 Teste de caminhada

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) foi realizado de acordo com as diretrizes publicadas pela ATS (ATS STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK TEST, 2002). Os pacientes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível por 6 minutos

em um corredor de 30 m de comprimento, sob a supervisão de um fisioterapeuta. O TC6M foi realizado seguindo um protocolo padronizado (HOLLAND et al., 2014). A distância total percorrida foi registrada e os níveis inicial e final de saturação de oxigênio foram medidos por oximetria de pulso (NPB-40®; Nellcor Puritan Bennett, EUA). A frequência respiratória foi registrada e os escores de dispnéia foram medidos antes e após o TC6M usando a escala de Borg modificada (BORG, 1982). O cálculo da distância prevista foi realizado através de equações de normalidade para crianças (LI et al., 2005).

7.7.5 Status bacteriológico

As culturas de escarro foram realizadas no Serviço de Microbiologia do HCPA. Foi incluída a presença de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e Complexo *Burkholderia cepacia*. A cultura de escarro de rotina envolvia a coleta de uma amostra de escarro em todas as consultas médicas ou durante cada hospitalização. Os dados foram coletados dos prontuários do paciente no ano anterior à entrada no estudo e durante o seguimento. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* crônica foi considerada de acordo com os critérios de Lee (LEE et al., 2004) que estabelece que, para este critério, mais de 50% das amostras devem ser positivas para essa bactéria.

7.7.6 Exacerbação pulmonar

A análise da frequência das exacerbações pulmonares foi realizada pelo número de dias com antibiótico e número de dias de internação hospitalar quatro meses antes do início do estudo e durante o período de acompanhamento do estudo.

7.7.7 Escore de Shwachman-Kulczycki (SK)

Avaliado pelo médico e nutricionista, foi utilizado para categorizar os pacientes com base em seu estado clínico de saúde. O escore SK é um escore geral de gravidade clínica; está dividido em quatro domínios, incluindo atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos, que são pontuados entre 0 e 25, de acordo com o grau de comprometimento. O escore SK total varia de 25 a 100 pontos, sendo os escores mais altos associados a um melhor estado de saúde (SHWACHMAN et al., 1958).

7.7.8 Avaliação da qualidade de vida

Foi aplicado um questionário de qualidade de vida específico para FC traduzido e validado por ROZOV *et al* (ROZOV et al., 2006) para cada faixa etária: 6 a 11 anos, 12 a 13 anos e > de 14 anos. O questionário para a primeira faixa etária foi realizado por meio de auxílio visual, para facilitar o entendimento da criança.

Os questionários (contendo 35 questões para os grupos etários de 6 a 13 anos e 50 questões para maiores de 14 anos) abrangem nove domínios de qualidade de vida, três escalas de sintomas e um item relacionado à percepção da saúde: físico, imagem corporal, emocional, social/escola, papel social, vitalidade, alimentação, tratamentos, digestivo, respiratório, peso e saúde. Para o grupo etário de 6-11 anos, as entrevistas foram realizadas por um pesquisador, com auxílio de cartões especiais designando a resposta da criança. Nas outras idades, os questionários foram preenchidos pelos próprios pacientes (autoavaliação).

Os escores para cada domínio variam de 0 a 100, sendo que altos escores indicam melhor qualidade de vida (QUITTNER et al., 2005).

7.8 MONITORAMENTO NUTRICIONAL E AVALIAÇÃO DA ADERÊNCIA

O acompanhamento dos participantes do estudo consistiu em três avaliações nutricionais (basal, segundo e quarto meses) e dois contatos telefônicos com os pacientes e familiares para verificar a aderência e possíveis dificuldades encontradas (primeiro e terceiro meses). Nas consultas individuais, foram realizadas combinações alimentares com o nutricionista para garantir uma melhor aderência às dietas propostas (DM e controle). Os contatos telefônicos foram planejados com o intuito de manter os pacientes motivados a acompanhar a intervenção alimentar, esclarecendo dúvidas e desenvolvendo estratégias para o seguimento das combinações. O profissional responsável pelo acompanhamento e orientação dos grupos intervenção e controle não foi cegado e por isso, não participou da coleta dos dados.

O seguimento da intervenção dietética foi avaliado a partir do comparecimento as visitas, cálculo de recordatório alimentar 24h de múltiplos passos (JONNALAGADDA et al., 2000) e o KIDMED.

KIDMED é um questionário desenvolvido para quantificar a adesão à DM de crianças e adolescentes desenvolvida por Serra-Majem *et al.* (SERRA-MAJEM et al., 2004). Foi traduzido para o português pelo nosso grupo (SIMON, M.I.S.S.; FORTE, G.C.; MAROSTICA, 2020) de acordo com padrões metodológicos padronizados. O índice total varia de 0 a 12, e a soma final é classificada em três níveis: (1) > 8, dieta mediterrânea ideal; (2) 4-7, melhorias necessárias ajustar a ingestão aos padrões alimentares mediterrâneos; (3) ≤3, qualidade de energia muito baixa.

7.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa número 15-0296 elaborado para o desenvolvimento deste estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Todos os participantes deste estudo receberam informações detalhadas a respeito da pesquisa na qual foram submetidos e tiveram todas as suas dúvidas esclarecidas pela pesquisadora. Foi solicitado consentimento informado do responsável (Anexo E) e crianças e adolescentes acima de 10 anos assinaram o Termo de Assentimento (Anexo F). Os participantes foram certificados que a qualquer momento poderiam modificar sua decisão em participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo, bem como a garantia da confidencialidade dos dados.

O ensaio clínico foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (U1111-1169-9094).

7.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS versão 21.0 (*IBM Corporation*).

As características categóricas da linha de base foram relatadas como frequência (%), médias e desvios padrão ou medianas (intervalos interquartílicos, IQR). A comparação das características basais entre o grupo controle e o grupo intervenção foi realizada pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney, de acordo com a simetria das variáveis e pelo teste Qui-quadrado para variáveis qualitativas.

Os desfechos foram analisados usando a equação de estimativa generalizada (GEE). O teste *post hoc* de Bonferroni foi utilizado para identificar as diferenças que foram detectadas pelo GEE. O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, J. A. et al. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. **Nutrition**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 447–452, 2016.
- ARIS, R. M. et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 162, n. 5, p. 1674–1678, 2000.
- ARMSTRONG, D. S. et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 40, v. 2005/10/07, n. 6, p. 500–510, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16208679>>
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 166, v. 2002/07/02, n. 1, p. 111–117, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180>>
- BARROS, R. et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 63, n. 7, p. 917–923, 2008.
- BEATON, D. E. et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. **Spine**, [s. l.], p. 3186–3191, 2000.
- BECHTHOLD, A. et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Critical Reviews in Food Science And nutrition**, [s. l.], v. 59, n. 7, p. 1071–1090, 2019.
- BEKER, L. T.; RUSSEK-COHEN, E.; FINK, R. J. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 101, n. 4, p. 438–442, 2001.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [s. l.], v. 14, v. 1982/01/01, n. 5, p. 377–381, 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7154893>>
- BOROWITZ, D. et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 155, v. 2010/02/06, n. 6 Suppl, p. S73-93, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914445>>
- BOROWITZ, D.; BAKER, R. D.; STALLINGS, V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 246–259, 2002.
- BRENNAN, S. et al. Alveolar macrophages and CC chemokines are increased in children with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 655–661, 2009.
- BRUSCIA, E. M. et al. Macrophages directly contribute to the exaggerated inflammatory response in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-/-mice. **American Journal**
-

of **Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 295–304, 2009.

CHAVES, C. R. M. de M. et al. Estado nutricional e distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes com Fibrose Cística. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 20, n. 11, p. 3319–3328, 2015.

CHMIEL, J. F.; DAVIS, P. B. State of the art: Why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? **Respiratory Research**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 8, 2003.

CIOFU, O.; LYKKESFELDT, J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. CD007020, 2014.

COHEN-CYMBERKNOH, M. et al. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. **Thorax**, [s. l.], v. 68, v. 2013/05/25, n. 12, p. 1157–1162, 2013.

COMEAU, A. M. et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. **Pediatrics**, [s. l.], v. 119, v. 2007/02/03, n. 2, p. e495-518, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272609>>

COREY, M. et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 583–591, 1988.

COURTNEY, J. M.; ENNIS, M.; ELBORN, J. S. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 3, v. 2005/02/09, n. 4, p. 223–231, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15698939>>

CULVER, B. H. et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 196, n. 11, p. 1463–1472, 2017.

DE ONIS, M.; ONYANGO, A. W. WHO child growth standards. **Lancet**, [s. l.], v. 371, v. 2008/01/22, n. 9608, p. 204, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207015>>

DEL CIAMPO, I. R. L.; SAWAMURA, R.; MACHADO FERNANDES, M. I. Cystic fibrosis: From protein-energy malnutrition to obesity with dyslipidemia. **Iranian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 605–606, 2013.

DELGADO, A. M.; VAZ ALMEIDA, M. D.; PARISI, S. **Chemistry of the mediterranean diet**. Switzerland.

DERIY, L. V. et al. Disease-causing mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator determine the functional responses of alveolar macrophages. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 284, n. 51, p. 35926–35938, 2009.

DHOOGHE, B. et al. Lung inflammation in cystic fibrosis: pathogenesis and novel therapies. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 47, v. 2014/01/02, n. 7–8, p. 539–546, 2014.

- DING, H. et al. The method quality of cross-over studies involved in Cochrane Systematic Reviews. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 4, 2015.
- DINU, M. et al. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 72, v. 2017/05/11, n. 1, p. 30–43, 2018.
- DODGE, J. A.; TURCK, D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 531–546, 2006.
- EICKMEIER, O. et al. Pro-resolving lipid mediator Resolvin D1 serves as a marker of lung disease in cystic fibrosis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. e0171249, 2017.
- ELIZUR, A.; CANNON, C. L.; FERKOL, T. W. Airway inflammation in cystic fibrosis. **Chest**, [s. l.], v. 133, v. 2008/02/07, n. 2, p. 489–495, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252915>>
- ESTRUCH, R. et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors a Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 145, n. 1, p. 1–11, 2006.
- ESTRUCH, R.; ROS, E.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 369, v. 2013/08/16, n. 7, p. 676–677, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944307>>
- FARRELL, P. M. et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: Enough is enough! **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 147, n. 3 Suppl, p. S30-6, 2005.
- FOGARTY, A. W. et al. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? **Chest**, [s. l.], v. 142, n. 3, p. 712–717, 2012.
- FREEDMAN, S. D. et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 350, v. 2004/02/06, n. 6, p. 560–569, 2004.
- GALBETE, C. et al. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. **European Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 909–931, 2018.
- GALLI, F. et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. **Biochimica et Biophysica Acta**, [s. l.], v. 1822, v. 2012/01/10, n. 5, p. 690–713, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226887>>
- GRASSMÉ, H. et al. CFTR-dependent susceptibility of the cystic fibrosis-host to *Pseudomonas aeruginosa*. **International Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 300, n. 8, p. 578–583, 2010.
- HEIJERMAN, H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 4 Suppl 2, v. 2005/06/23, p. 3–5, 2005.
-

HIGGINS, J. P. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, [s. l.], v. 343, v. 2011/10/20, p. d5928, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008217>>

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series**. [s.l.: s.n.].

HOLLAND, A. E. et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1428–1446, 2014.

HOLLANDER, F. M. et al. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in Cystic Fibrosis patients before and after lung transplantation. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 212–218, 2014.

HSU, D. et al. Interleukin-17 pathophysiology and therapeutic intervention in cystic fibrosis lung infection and inflammation. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 84, n. 9, p. 2410–21, 2016.

IONESCU, A. A. et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 162, n. 3, p. 789–94, 2000.

IONESCU, A. A. et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 105–112, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2005.11.006>>

JEAN-BAPTISTE, E. Cellular mechanisms in sepsis. **Journal of Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 22, v. 2007/04/26, n. 2, p. 63–72, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456726>>

JIMÉNEZ-GÓMEZ, Y. et al. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 204, n. 2, p. e70–6, 2009.

JONNALAGADDA, S. S. et al. Accuracy of energy intake data estimated by a multiple-pass, 24-hour dietary recall technique. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 100, n. 3, p. 303–8, 2000.

KARP, C. L. et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 388–92, 2004.

KEYS, A. EPIDEMIOLOGICAL STUDIES RELATED TO CORONARY HEART DISEASE: CHARACTERISTICS OF MEN AGED 40–59 IN SEVEN COUNTRIES. **Acta Medica Scandinavica**, [s. l.], v. 460, p. 1–392, 1966.

KEYS, A. et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 185, n. 11, p. 1130–1142, 2017.

KONSTAN, M. W. et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 142, n. 6, p. 624–30, 2003.

- LAHIRI, T. et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. **Pediatrics**, [s. l.], v. 137, n. 4, p. e20151784, 2016.
- LEE, T. W. et al. Reduction in prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 37, v. 2004/01/20, n. 2, p. 104–110, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730654>>
- LI, A. M. et al. The six-minute walk test in healthy children: Reliability and validity. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 1057–60, 2005.
- MARTIN, S. L. et al. Association of airway cathepsin B and S with inflammation in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 45, n. 9, p. 860–8, 2010.
- MCALLISTER, F. et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 Receptor in Regulating Growth-Related Oncogene- α and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Bronchial Epithelium: Implications for Airway Inflammation in Cystic Fibrosis. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 175, n. 1, p. 404–12, 2005.
- MEYERHOLZ, D. K. et al. Loss of CFTR Function Produces Abnormalities in Tracheal Development in Neonatal Pigs and Young Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 182, n. 10, p. 1251–61, 2010.
- MHANNA, M. J. et al. Nitric oxide deficiency contributes to impairment of airway relaxation in cystic fibrosis mice. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 621–6, 2001.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 151, v. 2009/07/23, n. 4, p. 264–9, W64, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622511>>
- MOSS, R. B. et al. Reduced IL-10 secretion by CD4 + T lymphocytes expressing mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). **Clinical and Experimental Immunology**, [s. l.], v. 106, n. 2, p. 374–88, 1996.
- MUHLEBACH, M. S. et al. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 160, v. 1999/07/03, n. 1, p. 186–191, 1999.
- MURPHY, B. S. et al. Characterization of macrophage activation states in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 9, v. 2010/06/24, n. 5, p. 314–322, 2010.
- NICHOLS, D. P.; CHMIEL, J. F. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 50, n. Suppl 40, p. S39–S56, 2015.
- NIXON, G. M. et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 138, n. 5, p. 699–704, 2001.
- OLIVER, C.; WATSON, H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. CD002201, 2016.
- OLVEIRA, G. et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult
-

- Mediterranean population with cystic fibrosis. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 343–349, 2006. Disponível em:
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46470102>>
- PANCHAUD, A. et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomized, crossover placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 418–427, 2006.
- PAPAMICHAEL, M. M. et al. Does adherence to the Mediterranean dietary pattern reduce asthma symptoms in children? A systematic review of observational studies. **Public Health Nutrition**, [s. l.], v. 20, n. 15, p. 2722–2734, 2017. Disponível em:
<https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980017001823/type/journal_article>. Acesso em: 6 ago. 2019.
- PAPAMICHAEL, M. M. et al. Efficacy of a Mediterranean diet supplemented with fatty fish in ameliorating inflammation in paediatric asthma: a randomised controlled trial. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 185–197, 2019.
- PIER, G. B.; GROUT, M.; ZAIDI, T. S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 94, n. 22, p. 12088–93, 1997.
- PILLARISSETTI, N. et al. Infection, Inflammation, and Lung Function Decline in Infants with Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 184, p. 75–81, 2011.
- PRICE, R. K. et al. Evaluation of the effect of wheat aleurone-rich foods on markers of antioxidant status, inflammation and endothelial function in apparently healthy men and women. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 108, n. 9, p. 1644–51, 2012.
- PUKHALSKY, A. L. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 111–7, 2004.
- QUANJER, P. H. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 1324–43, 2012.
- QUITTNER, A. L. et al. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. **Chest**, [s. l.], v. 128, v. 2005/10/21, n. 4, p. 2347–2354, 2005. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236893>>
- RANGANATHAN, S. C. et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. **Thorax**, [s. l.], v. 66, v. 2011/03/15, n. 5, p. 408–413, 2011.
- ROESCH, E. A.; NICHOLS, D. P.; CHMIEL, J. F. Inflammation in cystic fibrosis: An update. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 53, v. 2018/07/13, n. S3, p. S30-s50, 2018.
-

ROZOV, T. et al. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. **Jornal de Pediatria (Rio J)**, [s. l.], v. 82, v. 2006/04/15, n. 2, p. 151–156, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614771>>

SAGEL, S. D. et al. Effects of an antioxidant-enriched multivitamin in cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 198, n. 5, p. 639–647, 2018.

SANDERS, D. B. et al. Early life growth patterns persist for 12 years and impact pulmonary outcomes in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 804–810, 2018.

SAVANT, A. P.; MCCOLLEY, S. A. Cystic fibrosis year in review 2018, part 1. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 54, n. 8, p. 1117–1128, 2019.

SCHLESINGER, S. et al. Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. **Advances in Nutrition**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 205–218, 2019.

SCHLÜTER, D. K. et al. Impact of cystic fibrosis on birthweight: A population based study of children in Denmark and Wales. **Thorax**, [s. l.], v. 74, n. 5, p. 447–454, 2019.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. C.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **British Medical Journal**, [s. l.], v. 23, p. c332, 2010.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 363–375, 2017. a.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 793–803, 2017. b.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Food groups and risk of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 142, n. 9, p. 1748–1758, 2018.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 12, p. 1933–47, 2015.

SCHWINGSHACKL, L.; MORZE, J.; HOFFMANN, G. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 26, p. 1–17, 2019.

SEEGMILLER, A. C. Abnormal unsaturated fatty acid metabolism in cystic fibrosis: Biochemical mechanisms and clinical implications. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 16083–99, 2014.

SERHAN, C. N. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. **FASEB Journal**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 1273–1288, 2017.

- SERRA-MAJEM, L. et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. **Public Health Nutrition**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 931–5, 2004.
- SERRA-MAJEM, L. et al. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. **Molecular Aspects of Medicine**, [s. l.], v. 67, v. 2019/06/30, p. 1–55, 2019.
- SEXTON, P. et al. Influence of mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: A randomized controlled trial. **Journal of Asthma**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 75–81, 2013.
- SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 385–405, 2004.
- SHMARINA, G. et al. Steady-State Therapy with Azithromycin or Low-Dose Prednisolone in Paediatric Cystic Fibrosis Patients: Inflammatory Markers and Disease Progression. **International Archives of Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 172, n. 1, p. 45–54, 2017.
- SHWACHMAN, H. et al. The effect of long-term antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis of the pancreas. **Antibiotics annual**, [s. l.], v. 6, v. 1958/01/01, p. 692–699, 1958. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13637821>>
- SIMON, M.I.S.S.; FORTE, G.C.; MAROSTICA, P. J. C. Tradução e adaptação cultural do Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents (KIDMED). **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. in press, 2020.
- SINAASAPPEL, M. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European Consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 51–75, 2002.
- SMITH, C. et al. A fat lot of good: Balance and trends in fat intake in children with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 154–7, 2012.
- SMITH, D. J.; GAFFNEY, E. A.; BLAKE, J. R. Modelling mucociliary clearance. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, [s. l.], v. 163, n. 1–3, p. 178–88, 2008.
- SMITH, J. J. et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. **Cell**, [s. l.], v. 85, v. 1996/04/19, n. 2, p. 229–236, 1996.
- SOETERS, P. B.; SCHOLS, A. M. Advances in understanding and assessing malnutrition. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 487–94, 2009.
- STALLINGS, V. A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 108, v. 2008/04/30, n. 5, p. 832–839, 2008.
- STAROSTA, V. et al. Anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis lung disease. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 581–7, 2006.
- STEINKAMP, G.; WIEDEMANN, B. Relationship between nutritional status and lung
-

function in cystic fibrosis: Cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. **Thorax**, [s. l.], v. 57, n. 7, p. 596–601, 2002.

STRANDVIK, B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 121–9, 2010.

SUTHERLAND, R. et al. Dietary intake of energy-dense, nutrient-poor and nutrient-dense food sources in children with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 804–810, 2018.

TAN, H. L. et al. The Th17 pathway in cystic fibrosis lung disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 184, n. 2, p. 252–8, 2011.

TAN, H. L.; ROSENTHAL, M. IL-17 in lung disease: Friend or foe? **Thorax**, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 252–8, 2013.

TAYLOR, P. R. et al. Neutrophils from F508del cystic fibrosis patients produce IL-17A and express IL-23 - dependent IL-17RC. **Clinical Immunology**, [s. l.], v. 170, p. 53–60, 2016.

TERWEE, C. B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 34–42, 2007.

TRICHOPOULOU, A. et al. Diet and overall survival in elderly people. **British Medical Journal**, [s. l.], v. 311, n. 7018, p. 1457–60, 1995.

TRICHOPOULOU, A. et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 348, n. 26, p. 2599–608, 2003.

TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 35, v. 2016/04/14, n. 3, p. 557–577, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068495>>

TURNER, J.; JONES, C. E. Regulation of mucin expression in respiratory diseases. **Biochemical Society Transactions**, [s. l.], v. 37, n. Pt 4, p. 877–81, 2009.

USATIN, D. et al. Differences between WHO AND CDC early growth measurements in the assessment of Cystic Fibrosis clinical outcomes. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 503–509, 2017.

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. S1569-1993, n. 18, 2019.

VILARNAU, C. et al. Worldwide adherence to Mediterranean Diet between 1960 and 2011. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 72, n. Suppl 1, p. 83–91, 2018.

WEBER, A. J. et al. Activation of NF- κ B in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl⁻ channel function. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, [s. l.], v. 281, n. 1, p. L71-8, 2001.

WOOD, L. G. et al. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. **Journal of the American College of Nutrition**, [s. l.], v. 20, v. 2001/05/15, n. 2 Suppl, p. 157–165, 2001.

Referências

WOOD, L. G. et al. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. **American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 150–159, 2003.

ZHANG, Z. et al. Pubertal height growth and adult height in cystic fibrosis after newborn screening. **Pediatrics**, [s. l.], v. 137, n. 5, p. pii: e20152907, 2016.

**9 ARTIGO 1 - ANTIOXIDANT MICRONUTRIENTS AND
ESSENTIAL FATTY ACIDS SUPPLEMENTATION ON CYSTIC
FIBROSIS OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW**

RESEARCH

Review



Antioxidant Micronutrients and Essential Fatty Acids Supplementation on Cystic Fibrosis Outcomes: A Systematic Review



Miriam Isabel Souza dos Santos Simon, MSc; Roberta Dalle Molle, PhD; Flávia Moraes Silva, PhD; Thais Wabner Rodrigues; Marceli Feldmann; Gabriele Carra Forte, PhD; Paulo José Cauduro Marostica, PhD

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Submitted 18 May 2019
Accepted 10 January 2020
Available online 2 April 2020

Keywords:

Vitamins
Minerals
Essential fatty acids
Nutritional status
Respiratory function tests

Supplementary materials:

Figure 1 is available at www.jandonline.org

2212-2672/Copyright © 2020 by the Academy of Nutrition and Dietetics.
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.01.007>

ABSTRACT

Background Antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation intake appears to have a protective effect in some diseases such as cardiovascular disease, cancer, and asthma.

Objective The aim of this study was to perform a systematic review to evaluate the effects of these nutrients on nutritional and clinical outcomes of patients with cystic fibrosis (CF).

Methods This is a systematic review of randomized clinical trials (RCTs) in CF. MEDLINE (via PubMed), Embase, and Scopus databases were searched for RCTs published from 1948 through February 2019. Two investigators independently reviewed the titles and abstracts and then extracted the data from the included studies using a standardized predesigned form. Two reviewers independently performed the quality assessment of the RCTs according to the Cochrane risk of bias tools.

Results A total of 4,792 studies were identified, and 23 were eligible (8 antioxidant micronutrient and 15 essential fatty acids). The interventions found were beta-carotene, zinc, magnesium, multivitamin, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), linoleic acid and lipid matrix with choline supplementation. A significant improvement was observed in: (a) pulmonary function with magnesium (n=1) and essential fatty acids (n=2) supplementation; (b) less pulmonary exacerbations with beta-carotene (n=1), zinc (n=1), antioxidant-enriched multivitamin (n=1) and essential fatty acids (n=2) supplementation. One study with antioxidant-enriched multivitamin and four studies with EPA/DHA supplementation reported significant reductions in inflammatory markers. Nutritional status was not modified by antioxidants supplementation in any of the studies, while in five studies there was an improvement with fatty acids supplementation. The risk of bias of the majority of the parallel studies was high.

Conclusions The benefits of antioxidants or DHA/EPA supplementation for CF, although observed in some studies, are not consistent enough to recommend routine use of these supplements. The mechanisms of action of these nutrients, dose levels and timing should be further explored in future studies.

J Acad Nutr Diet. 2020;120(6):1016-1033.

CYSTIC FIBROSIS (CF) IS CHARACTERIZED BY AN extensive dysfunction of the exocrine glands leading to the development of chronic suppurative lung disease. Besides that, the patients can have pancreatic insufficiency with consequent malabsorption and malnutrition.¹ Although CF affects multiple organ epithelial cells, it is

the respiratory tract that is associated with a greater rate of morbidity.²

The involvement of the respiratory tract is progressive and variable in its intensity. Obstructive pulmonary disease favors bacterial infection with consequent increase in inflammatory response. Lung disease is characterized by chronic bacterial infection and predominant neutrophil inflammation that can lead to the release of vast amounts of proteases and reactive oxygen species into the airways.³ In CF, the antioxidant system is not able to neutralize the reactive oxygen species.³ Furthermore, exocrine pancreatic insufficiency and diminished bile acids can cause malabsorption of important dietary antioxidants, including carotenoids such as beta carotene, α -tocopherol (vitamin E), selenium, and essential fatty acids.^{4,5} The reduction of these nutrients has a direct influence on the inflammatory process.

The Continuing Professional Education (CPE) quiz for this article is available for free to Academy members through the MyCDRGo app (available for iOS and Android devices) and through www.jandonline.org (click on "CPE" in the menu and then "Academy Journal CPE Articles"). Log in with your Academy of Nutrition and Dietetics or Commission on Dietetic Registration username and password, click "Journal Article Quiz" on the next page, then click the "Additional Journal CPE quizzes" button to view a list of available quizzes. Non-members may take CPE quizzes by sending a request to journal@eatright.org. There is a fee of \$45 per quiz (includes quiz and copy of article) for non-member Journal CPE. CPE quizzes are valid for 1 year after the issue date in which the articles are published.

RESEARCH

Increased reactive oxygen species in combination with deficient antioxidant concentrations result in an oxidant-antioxidant imbalance and oxidative stress in CF.⁵ The presence of a defect in the CF transmembrane conductance regulator appears to produce a redox imbalance in epithelial cells and extracellular fluids and causes an abnormal generation of reactive oxygen species.⁵ An essential fatty acid deficiency is responsible for the increased production of eicosanoids associated with inflammatory responses, higher rates of lipid turnover in cell membranes, defective plasma membrane incorporation, and the negative regulation of desaturase activities as well as lipid peroxidation.^{6,7} There appears to be an increased concentration of arachidonic acid compared with docosahexaenoic acid (DHA) in the membranes of CF cells.⁸ This imbalance in the composition of membrane lipids may be directly related to defects in CF transmembrane conductance regulator and may lead to an increased inflammatory response.³ DHA is a precursor of several of anti-inflammatory lipids, such as resolvins and protectins. Resolvins antagonize the leukotriene B₄ (LTB₄) receptor, stimulate macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils, decrease interleukin (IL)-1 β , -6, -17A, and -23, increase IL-10, inhibit neutrophil infiltration and block the expansion of T-helper 17 cells.^{3,9} Protectins inhibit neutrophil migration and reduce lung inflammation in animal models.³ Moreover, supplements with antioxidant micronutrients increase antioxidant concentration in patients with CF, decreasing the oxidative stress state.⁵

The hypothesis of this review was that antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation in patients with CF could improve the main CF disease outcomes. Two previous Cochrane systematic reviews published in 2014¹⁰ and 2016,¹¹ which evaluated the effect of antioxidant micronutrients and n-3 fatty acids on patients with CF, showed conflicting or insufficient evidence regarding their clinical efficacy. The present study aimed to update the data regarding these two systematic reviews by unifying the findings of the literature regarding nutritional factors that have possible nutritional, clinical, and anti-inflammatory effects in patients with CF in one document.

Therefore, this study aimed to conduct a systematic review of the literature about the effect of oral antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation

METHODS

This systematic review was performed according to the Cochrane Handbook guidelines¹² and was described following the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses statement guidelines.¹³ A protocol was designed a priori and registered at the International Prospective Registry of Systematic Reviews (registration number: CRD42018092042).

The research question was framed following the five PICOS components: participants=patients with CF; intervention=dietary supplementation with antioxidant micronutrients (vitamin A, C, and E; selenium, copper, manganese, magnesium, zinc, and chromium) or essential fatty acids (linoleic and linolenic acid, DHA, and eicosapentaenoic acid [EPA]) of any dose, frequency, and duration; control=placebo, other intervention, or usual diet; outcomes=nutritional status (weight, height, body mass index, weight-for-age z score

RESEARCH SNAPSHOT

Research Question: Do oral antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation improve nutritional status, pulmonary function, inflammatory markers, and the quality of life of patients with cystic fibrosis?

Key Findings: Although this systematic review shows benefits in lung function and a reduction of pulmonary exacerbations with the supplementation of beta carotene, magnesium, essential fatty acids, and zinc for patients with cystic fibrosis, these benefits are not consistent and should be explored further in future studies.

[WAZ], height-for-age z score [HAZ], body mass index z score, fat-free mass, triceps skinfold thickness, midarm muscle circumference, and arm muscle area), pulmonary function (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁], forced vital capacity [FVC], forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC, maximal inspiratory pressure [MIP], and maximal expiratory pressure [MEP]) and exacerbation (days of antibiotic intake and sputum volume), inflammatory markers (calprotectin, myeloperoxidase; tumor necrosis factor- α ; IL-1 β , -6, -8, and -10; 8-iso-prostaglandin F_{2 α} ; white blood cells; neutrophils; C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; total immunoglobulin G; and LTB₄ and LTB₅), and quality of life (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, Pediatric Quality of Life Inventory); and study design=randomized controlled trials (RCTs).

Eligibility Criteria

The criteria for eligibility included RCTs; patients with CF of any age who have been diagnosed clinically and by sweat or genetic testing; dietary supplementation with antioxidant micronutrients or essential fatty acids of any dosage, frequency, and duration compared with the placebo; other intervention or usual diet; and nutritional status, pulmonary function and exacerbation, inflammatory markers, and quality of life, considered as the main outcomes in CF.

There were no restrictions on the language and year of the publication. In addition, there was no limitation for the length of follow-up.

Search Strategy

The Medline (via PubMed), Embase, and Scopus databases were searched for articles published from 1948 through February 2019. The search strategy included the steps described in Figure 1 (available at www.jandonline.org), using descriptors (medical subject headings and other entry terms) related to cystic fibrosis, antioxidant micronutrients, essential fatty acids, and clinical trials.

The search strategy presented in Figure 1 (available at www.jandonline.org) was used to find studies on PubMed. Similar terms have been entered in other databases. The references of the studies included in this review were checked for other potential eligible studies.

Study Selection

Two investigators independently reviewed the titles and abstracts of each article identified in the literature search. All

RESEARCH

articles that clearly did not meet the inclusion criteria were excluded. The selected articles were retrieved for full-text analysis and eligible articles were identified. In the case of disagreement, the articles were reviewed with the aim of reaching a consensus and if no consensus could be reached the matter was referred to a third investigator. Agreement between the researchers was calculated using the κ coefficient.

Data Extraction

Two reviewers independently extracted data from the included studies using the standardized predesigned form and any disagreement was resolved through mutual consensus in the presence of a third investigator. The following data was extracted from each study: author, country, year of publication, number of participants, description of study participants, inclusion and exclusion criteria, intervention duration and characteristics, outcome definition, and results.

Methodological Quality Assessment

Two reviewers independently performed the quality assessment of the RCTs according to the Cochrane risk of bias tools.^{14,15} The risk of bias in random sequence generation and allocation concealment (bias selection), blinding of participants and personnel (performance bias), incomplete outcome data (attrition bias), and selective reporting (bias reporting) as well as other bias were evaluated. Bias assessment in crossover studies¹⁵ included an appropriate crossover design, the randomized order of receiving treatment, carryover effects, unbiased data, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other biases. The authors considered other biases, such as the lack of food consumption assessment, the lack of treatment adherence assessment, the existence of a difference in nutritional status between groups before starting the supplementation, and the supplementation being compared with nutrition counseling and not to a placebo. Both of the tools classify the studies as low risk (in the case that most of the information is classified as having a low risk of bias), uncertain risk (in the case that reporting is insufficient to allow assessment), or high risk (in the case that the proportion of high-risk information is sufficient to affect the interpretation of study results). Two authors undertook the quality assessment independently, and discrepancies were resolved through discussion. To clarify any dubious points of the studies, questions were sent to the authors, when the domains were classified as unclear. In the case where the authors did not answer the questions in 2 weeks, we maintained the classification of the study as unclear.

RESULTS

An initial comprehensive search identified 4,792 articles, of which 771 were excluded for being duplicates. No other articles were found in any of the additional records identified through other sources. Based on titles and abstracts, 3,946 studies were excluded because they did not meet the inclusion criteria and 75 were selected for full-text review. Of these, 52 studies were excluded (32 did not evaluate the outcomes of interest, 14 were non-RCTs, two were not intervention studies, three were abstracts of studies published elsewhere, one article had already been published).

The detailed study flow diagram is shown in the Figure 2. The agreement between the reviewers for the initial reference selection through reviewing complete articles was excellent ($\kappa=0.94$, 95% CI 0.85 to 1.00).

The studies were organized into two sections according to the type of dietary intervention: antioxidant micronutrients or essential fatty acids. The results are summarized in Table 1.

Antioxidant Micronutrients

Eight RCTs¹⁶⁻²³ that evaluated the effect of antioxidant micronutrients supplementation in CF main outcomes were found. These studies were published between 2000¹⁹ to 2018²⁰ and two studies were crossover.^{16,17} The results and characteristics of these studies are summarized in Table 2.

Three studies were conducted in the United States^{19,20,22} and five other studies were carried out in Austria,²³ Brazil,¹⁶ Australia,¹⁸ the Netherlands,¹⁷ and India.²¹ Most of the studies were performed with children older than age 4 years and adolescents of both sexes. The number of participants ranged from 22¹⁷ to 73,²⁰ totaling 315 subjects. Length of the follow-up ranged from 1²⁰ to 12 months.²²

The antioxidant micronutrients interventions found in the literature consisted of beta carotene (n=1),²³ α -tocopherol (n=1),¹⁹ zinc (n=2),^{21,22} magnesium (n=1),¹⁶ multivitamin (n=2),^{18,20} and an antioxidant micronutrient mixture (n=1).¹⁷ The outcomes evaluated were nutritional status (n=4),^{17,20,22,23} pulmonary function (n=7),^{16-18,20-23} pulmonary exacerbation (n=4),²⁰⁻²³ and inflammatory markers (n=4).^{18-20,22}

Improvements in MEP and MIP were observed in patients who were supplemented with magnesium (300 mg/d) compared with a placebo ($P<0.001$).¹⁶ The other six studies^{17,18,20-23} that evaluated pulmonary function through FEV₁ and other fractions of spirometry parameters did not find any statistically significant differences between antioxidant nutrients supplementation and a placebo.

Among the four studies that assessed pulmonary exacerbation, three RCTs showed positive effects in subjects treated with beta carotene (1 mg/kg/d),²³ zinc (30 mg/d),²² and an antioxidant-enriched multivitamin supplement.²⁰ In a study with beta carotene,²³ in which the follow-up was 6 months, the number of episodes of oral antibiotics decreased ($P=0.05$) and in another study²⁰ the risk of a first pulmonary exacerbation was lower in the intervention group after antioxidant micronutrients supplementation with beta carotene, coenzyme Q10, γ -tocopherol and selenium for 4 months ($P=0.04$).

A significant reduction in inflammatory markers (calprotectin and myeloperoxidase) was shown in a study that used an antioxidant-enriched multivitamin as an intervention compared with a control multivitamin ($P=0.03$ and $P=0.04$, respectively).²⁰ Studies^{18,22} that evaluated other inflammatory markers such as tumor necrosis factor- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, and 8-iso-prostaglandin F_{2 α} did not find any statistically significant differences between supplementation with antioxidant micronutrients and a placebo.

Of the four studies^{17,20,22,23} where antioxidant micronutrient supplementation was the intervention, none showed a significant effect on nutritional status.

Essential Fatty Acids

Fifteen studies²⁴⁻³⁸ that evaluated the effect of DHA and/or EPA or essential fatty acids supplementation were found,

RESEARCH

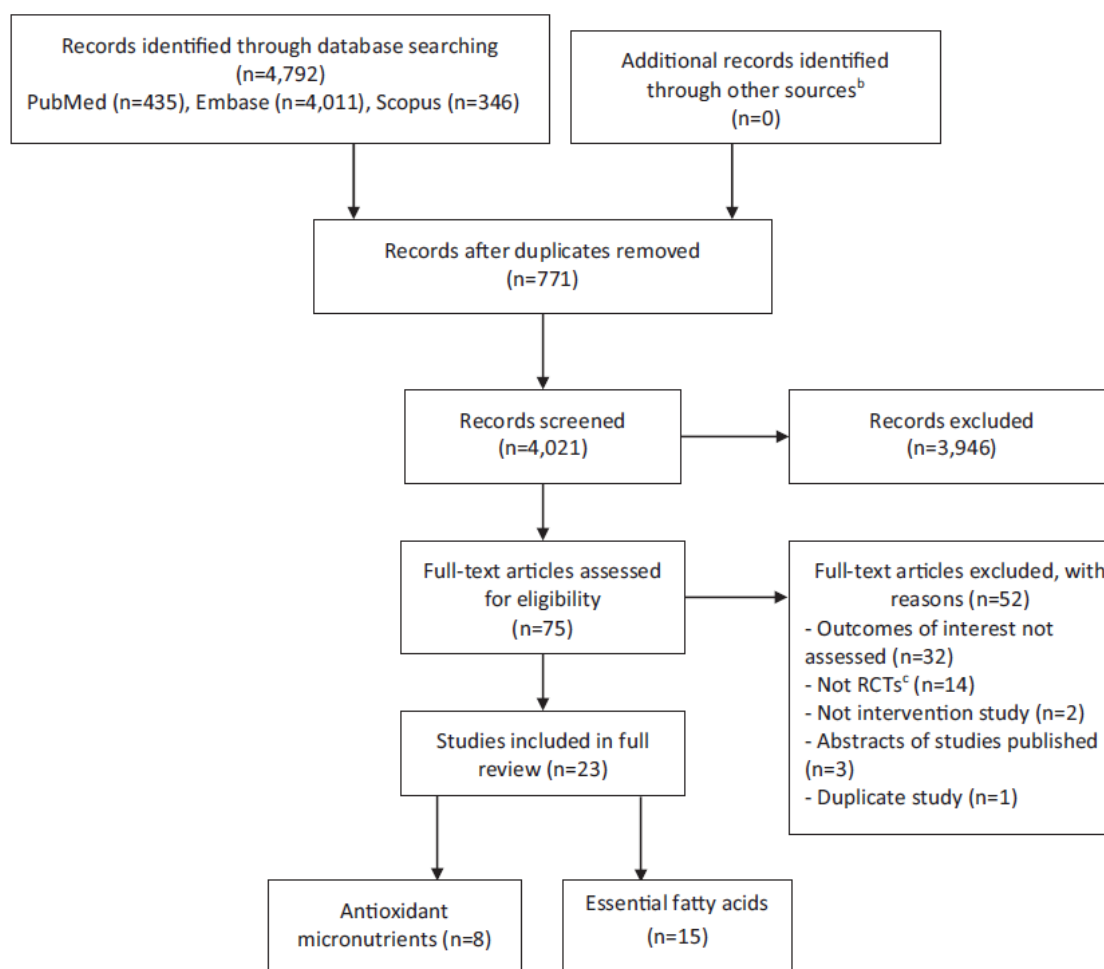


Figure 2. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses flow diagram^a for systematic review of the oral antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation in patients with cystic fibrosis. ^aMoher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. ^bList of bibliographic references of studies included in previous reviews. ^cRCT=randomized controlled trial.

totaling 588 patients with CF (almost an equal amount of male and female patients). The characteristics and results of these studies are summarized in Table 3.

Six studies were conducted in the United States,^{25-27,31,36,37} two in Belgium,^{28,30} two in Germany,^{29,35} two in Italy,^{24,33} and one each in Australia,³⁸ Canada,³⁴ and Switzerland.³² The mean age of study participants varied from 2 months²⁵ to 41 years.²⁹ The sample size ranged from 12³⁷ to 110²⁶ participants. The length of follow-up ranged from 6 weeks^{27,38} to 18 months.³⁶ The RCTs were published from 1993³⁸ to 2016²⁶ and three studies had a crossover design.^{27,32,38}

The nutrition intervention in 10 studies was done with DHA and/or EPA,^{24,25,27-32,37,38} linoleic acid in two studies,^{35,36} extravirgin olive oil in one study,³³ and a lipid matrix with choline in two studies.^{26,34} The outcome

measurements were nutritional status (n=14 studies),^{24,25,28-36} pulmonary function (n=11 studies),^{24,27-33,35,38} pulmonary exacerbation (n=6 studies),^{24,28-30,33,38} inflammatory markers (n=7 studies),^{24,27-30,32,38} and quality of life (n=1 study).²⁶

Regarding nutritional status, Keen and colleagues²⁹ demonstrated that the intervention group with supplementation of EPA and DHA (50 mg/kg/d; n6/n3=0.5) had greater weight gain after (P=0.001) receiving supplementation for 3 months in well-nourished CF patients aged 4 to 41 years. Organized lipid matrix³⁴ led to better mean WAZ and HAZ compared with the control group (P<0.005). Steinkamp and colleagues³⁵ evaluated the effects of an oral energy supplement rich in linoleic acid (628 kcal/d) and linoleic acid (16% of energy) in patients with CF for 3 months and observed

RESEARCH

Table 1. Effects of nutrients supplementation in cystic fibrosis and main outcomes

Authors, year	N	Nutrients	Nutritional status	Pulmonary function	Pulmonary exacerbation	Inflammatory markers	Quality of life
Antioxidant micronutrients							
Sagel and colleagues, 2018 ²⁰	73	Antioxidant-enriched multivitamin ^a	ns ^b	ns	+ ^c	+	NM ^d
Sharma and colleagues, 2016 ²¹	40	Zinc	NM	ns	ns	NM	NM
Gontijo-Amaral and colleagues, 2012 ¹⁶	44	Magnesium	NM	+	NM	NM	NM
Abdulhamid and colleagues, 2008 ²²	26	Zinc	ns	ns	+	+	NM
Oudshorn and colleagues, 2007 ¹⁷	22	LMM ^e	ns	ns	NM	NM	NM
Wood and colleagues, 2003 ¹⁸	46	Vitamin A, E, C, beta carotene, selenium	NM	ns	NM	ns	NM
Renner and colleagues, 2001 ²³	24	beta carotene	ns	ns	+	NM	NM
Keljo and colleagues, 2000 ¹⁹	40	α -tocopherol	NM	NM	NM	ns	NM
Essential fatty acids							
Stallings and colleagues, 2016 ²⁶	110	LXS ^f	+	NM	NM	NM	+
Hanssens and colleagues, 2016 ²⁸	15	DHA ^g /EPA ^h	ns	ns	+	ns	NM
Alicandro and colleagues, 2013 ²⁴	41	DHA	ns	ns	ns	ns	NM
O'Sullivan and colleagues, 2011 ²⁵	83	DHA	ns	NM	NM	NM	NM
Keen and colleagues, 2010 ²⁹	43	n-3	+	ns	ns	+	NM
Van Biervliet and colleagues, 2008 ³⁰	17	DHA	ns	ns	ns	ns	NM
Lloyd-Still and colleagues, 2006 ³¹	20	DHA	ns	ns	NM	NM	NM
Panchaud and colleagues, 2006 ³²	17	n-3	ns	ns	NM	+	NM
Caramia and colleagues, 2003 ³³	14	Extravirgin oil + soybean oil	ns	ns	ns	NM	NM
Lepage and colleagues, 2002 ³⁴	73	OLM ⁱ	+	+	NM	NM	NM
Steinkamp and colleagues, 2000 ³⁵	36	linoleic acid	+	ns	NM	NM	NM
Van Egmond and colleagues, 1996 ³⁶	76	linoleic acid	+	NM	NM	NM	NM
Kurlandsky and colleagues, 1994 ²⁷	15	EPA/DHA	NM	ns	NM	+	NM
Henderson and colleagues, 1994	12	EPA/DHA	ns	NM	NM	NM	NM
Lawrence and colleagues, 1993 ³⁸	16	EPA	ns	+	+	+	NM

^aAntioxidant-enriched multivitamin: beta carotene, coenzyme Q10, γ -tocopherol, and selenium.

^bns=not significant.

^c+ =significant results.

^dNM=not measured.

^eLMM=liquid micronutrient mixture.

^fLXS=LXM-X-SORBITM (Biomolecular Products Inc.), composed of lysophosphatidylcholine, triglycerides, and fatty acids that form an organized lipid matrix complexed to wheat flour and sugar.

^gDHA=docosahexaenoic acid.

^hEPA=eicosapentaenoic acid.

ⁱOLM=organized lipid matrix.

Table 2. Characteristics of included studies that evaluated intervention of antioxidant micronutrient supplementation in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
Sagel and colleagues, <i>Am J Resp Crit Care Med.</i> (2018) ²⁰	N=73 >10 y	Parallel RCT ^a 1-4 mo	1. Intervention group: Antioxidant-enriched multivitamin 2. Control group: Control multivitamin	- Nutritional status (weight, height, and BMI ^b) - Pulmonary function (FEV ₁ ^c , FVC ^d , FEF _{25%-75%} ^e) - Pulmonary exacerbation - Inflammatory markers (calprotectin, MPO ^f)	- Pulmonary exacerbation (<i>P</i> =0.04) HR ^g =0.50 (95% CI 0.25- 0.90) - Inflammatory markers Calprotectin at Week 4 (<i>P</i> =0.03) 1. -0.12 µg/mL 2. 0.01 µg/mL MPO at Week 4 (<i>P</i> =0.04) 1. -0.15 ng/mL 2. -0.02 ng/mL (At Month 4 the inflammatory markers were not significantly different between the 2 groups) There was no statistically significant difference in the other analyzed variables
Sharma and colleagues, <i>Respir Care.</i> (2016) ²¹	N=40 5-15 y	Parallel RCT placebo- controlled 12 mo	1. Intervention group: Dispersible tablet containing 20 mg zinc daily 2. Control group: Placebo was a dispersible tablet	- Pulmonary function (FEV ₁) - Pulmonary exacerbation (no. of days antibiotics)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Gontijo-Amaral and colleagues, <i>Am J Clin Nutr.</i> (2012) ¹⁶	N=44 20 males 7-19 y	Crossover RCT placebo- controlled 2 mo	1. Intervention group: Magnesium (300 mg/d) 2. Control group: Placebo	- Pulmonary function (MEP ^h and MIP)	- Pulmonary function MIP (<i>P</i> <0.001) 1. +11%±7.8% 2. +0.5%±6.3% MEP (<i>P</i> <0.001) 1. +11.9%±7.7% 2. + 0.8%±6.5%

(continued on next page)

Table 2. Characteristics of included studies that evaluated intervention of antioxidant micronutrient supplementation in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019 (continued)

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
Abdulhamid and colleagues, <i>Pediatr Pulmonol.</i> (2008) ²²	N=26 7-18 y	Parallel RCT placebo controlled 12 mo	1. Intervention group: 30 mg elemental zinc 2. Control group: Placebo	-Nutritional status (weight, height, and BMI) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC, FEF _{25%-75%}) -Pulmonary exacerbation -Inflammatory markers (TNF- α ^l , IL-1 β ^k , IL-6 ^l , IL-8 ^m)	-Pulmonary exacerbation Number of episodes oral antibiotics (P=0.05) 1. 1.57±0.97 2. 3.16±1.6 There was no statistically significant difference in the other analyzed variables
Oudshoorn and colleagues, <i>J Cyst Fibros.</i> (2007) ¹⁷	N=22 10 males 9-18 y	Crossover RCT placebo controlled 3 mo	1. Intervention group: 100 mL liquid micronutrient mixture ⁿ 2. Control group: 100 mL placebo	-Nutritional status (weight, height, and BMI) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Wood and colleagues, <i>Am J Clin Nutr.</i> (2003) ¹⁸	N=46 21 males 11.6±0.75 y	Parallel RCT 2 mo	1. High supplement (200 mg vitamin E, 300 mg vitamin C, 25 mg beta carotene, 90 μ g Se ^o , and 500 μ g vitamin A) 2. Low supplement (10 mg vitamin E and 500 μ g vitamin A)	-Pulmonary function (FEV ₁ , FVC) -Inflammatory markers (8-iso-PGF _{2α^p)}	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Renner and colleagues, <i>Thorax.</i> (2001) ²³	N=24 6 males 6.7-27.7 y	Parallel RCT placebo controlled 6 mo	1. Intervention group high dose: 1 mg/kg/d (maximum 50 mg/d) beta carotene for 3 mo followed low dose: 10 mg/d beta carotene 2. Placebo	- Nutritional status (weight, height, and BMI) - Pulmonary function (FEV ₁) - Pulmonary exacerbation (days of antibiotic intake)	-Pulmonary exacerbation (P=0.05) Baseline 1. 14.5±14.9 2. 10.5±11.2 12 weeks 1. 9.8±10.3 2. 24.8±19.1 24 weeks 1. 10.5±9.9 2. 18.5±15.8 -Others variables There was no statistically significant difference in the analyzed variables

(continued on next page)

Table 2. Characteristics of included studies that evaluated intervention of antioxidant micronutrient supplementation in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019 (continued)

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
Keljo and colleagues, <i>Pediatr Pulmonol</i> (2000) ¹⁹	N= 40 20 males >6 y	Parallel RCT Placebo controlled 3 mo	1. Intervention group: α -tocopherol (<20 kg 600 UI; >20 kg 1,200 UI) 2. Control group: Vegetable oil	- Inflammatory markers (TNF- α , IL-6)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables

¹⁹RCT=randomized controlled trial²⁰BMI=body mass index²¹FEV₁=forced expiratory volume in 1 second.²²FVC=forced vital capacity.²³FEF_{25%-75%}=forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC.²⁴MPO=myeloperoxidase.²⁵HR=hazard ratio.²⁶MEP=maximal expiratory pressure.²⁷MP=maximal inspiratory pressure.²⁸TNF- α =tumor necrosis factor- α .²⁹IL-1 β =interleukin-1 β .³⁰IL-6=interleukin-6.³¹IL-8=interleukin-8.³²Liquid micronutrient mixture includes beta carotene, coenzyme Q10, γ -tocopherol and selenium.³³Se=selenium.³⁴8-iso-PGF_{2 α} =8-iso-Prostaglandin F_{2 α} .

Table 3. Characteristics of included studies that evaluated intervention of essential fatty acids in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
Stallings and colleagues, <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> (2016) ²⁶	N=110 63 males 5-17.9 y	Parallel RCT ^a , placebo controlled 12 mo	1. Intervention group: LXS ^b Subjects aged 5.0-11.9 y received 2 packets/d, and subjects aged 12.0-17.9 y received 3 packets/d 2. Control group: Placebo with similar calories, total fat, FA, ^c and macronutrient distribution	-Nutritional status (WAZ ^d , HAZ, ^e and BMIZ ^f , FFM ^g) -Quality of life Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Pediatric Quality of Life Inventory 4.0	-Nutritional status Change in plasma FA (Δ total FA) positively predicted: BMIZ $r=0.04$; $P=0.011$ FFM $r=0.19$; $P=0.005$ Change in LA ^h status (Δ LA) positively predicted: WAZ $r=0.10$; $P=0.042$ BMIZ $r=0.21$; $P=0.003$ -Quality of life indicated by the Emotional functioning subscales Pediatric Quality of Life Inventory ($P=0.01$) -Baseline: 75.7 \pm 18.5 12 mo: 80.8 \pm 16.2 Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised ($P=0.01$) -Baseline: 76.8 \pm 15.3 12 mo: 81.2 \pm 14.4 Social functioning and perceived body image Pediatric Quality of Life Inventory ($P<0.01$) -Baseline: 67.0 \pm 18.4 12 mo: 72.1 \pm 16.6 Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised ($P<0.01$) -Baseline: 77.4 \pm 26.0 12 mo: 85.3 \pm 22.2
Hanssens and colleagues, <i>Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.</i> (2016) ²⁸	N=15 11 males 4-30 y	Parallel RCT placebo controlled 12 mo	1. Intervention group: Total daily n-3 (DHA ⁱ e EPA ^j) dose corresponded to 60 mg/kg body weight 2. Control group: Placebo capsules contained medium-chain triglycerides	-Nutritional status (BMIZ) -Pulmonary function (VEF, ^k FVC, ^l FEF _{25%-75%} ^m) -Pulmonary exacerbation -Inflammatory markers (WBC ⁿ , neutrophils, CRP ^o , ESR, ^p and IgG ^q)	-Pulmonary exacerbation: Number of pulmonary exacerbations ($P<0.01$) 1. 1.7 (range=1-3) 2. 3.0 (range=1-6) Cumulative duration of antibiotic therapy ($P<0.025$) 1. 26.5 d (range=0-56 d) 2. 60 (range=0-122 d)

(continued on next page)

Table 3. Characteristics of included studies that evaluated intervention of essential fatty acids in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019 (continued)

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
					Cumulative duration of antibiotic therapy by any way of administration at 9 mo ($P<0.02$) 1. 24.5 d (range=0-43 d) 2. 46 d (range=15-92 d) Cumulative duration of antibiotic therapy by any way of administration at 12 mo ($P<0.025$) 1. 26.5 d (range=0-56 d) 2. 65.0 d (range=15-113 d) No differences in other analyzed outcomes
Alicandro and colleagues, <i>Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids</i> . (2013) ²⁴	N=41 19 males 6-10 y	Parallel RCT placebo controlled 12 mo	1. Intervention group: 100 mg/kg/d DHA during the first month and 1 g/d in the remaining 11 mo 2. Control group: Received germ oil as placebo	-Nutritional status (BMIZ, WAZ, HAZ, MAMC ^f , AMA ^s , fat mass, FFM) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC) -Pulmonary exacerbation -Inflammatory markers (IL-8 ^s , TNF- α^u , and CRP)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
O'Sullivan and colleagues, <i>Pediatr Pulmonol</i> . (2011) ²⁵	N=83 2-12 mo	Parallel RCT age 12 mo	1. Intervention group: 0.96% of FA as DHA 2. Control group: Received standard infant formula	-Nutritional status (WAZ, HAZ)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Keen and colleagues, <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . (2010) ²⁹	N=43 17 males 7-41 y	Parallel RCT placebo controlled 3 mo	1. Intervention group: 50 mg/kg/d FA with n-6/n-3=0.5 2. Intervention group: 50 mg/kg/d FA with n-6/n-3=10.69 3. Intervention group: 50 mg/kg/d FA with n-6/n-3=15.08	-Nutritional status (BMI, gained weight) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC) -Pulmonary exacerbation -Inflammatory markers (IL-1 β^y , IL-8, IL-6 ^w , IL-10 ^s , TNF- α , CRP)	-Nutritional status Gained weight 1. 1.75 kg (0.0-3.5 kg) $P=0.001$ 2. 1.0 kg (-2.0 to 5.5 kg) $P=0.004$ 3. 0.0 kg -Inflammatory markers (IL-8) 1. -8.2 pg/mL ($P=0.0017$) 2. +2 pg/mL ($P=0.7$) 3. +10 pg/mL ($P=0.06$) There were no differences in BMI, pulmonary function, and pulmonary exacerbation

(continued on next page)

Table 3. Characteristics of included studies that evaluated intervention of essential fatty acids in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019 (continued)

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
Van Biervliet and colleagues, <i>Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids</i> . (2008) ³⁰	N=17 5 males >6 y	Parallel RCT placebo controlled 12 mo	1. Intervention group: 500 mg algal de triacylglycerol oil with 40% DHA 2. Control group: 500 mg sunflower seed oil	-Nutritional status (WAZ, HAZ) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC) -Pulmonary exacerbation -Inflammatory markers (ESR, IgG ^y concentration)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Lloyd-Still and colleagues, <i>Nutrition</i> . (2006) ³¹	N= 20 14 males 8-20 y	Parallel RCT placebo controlled 6 mo	1. Intervention group: 50 mg/kg/d DHA 2. Control group: 50 mg/kg/d corn/soy oil placebo	-Nutritional status (BMI, WAZ, HAZ) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC, FEF _{25%-75%})	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Panchaud and colleagues, <i>Clin Nutr</i> . (2006) ³²	N=17 10 males 18±9 y	Crossover RCT placebo controlled 6 mo	1. Intervention group: 570-1,710 mg n-3 mixture (EPA, DHA, GLA ^z and STA ^{zz}) 2. Control group: 570-1,710 mg placebo	- Nutritional status (BMI, triceps skinfold thickness, MAMC) - Pulmonary function (FEV ₁ , FVC) - Inflammatory markers (CRP, LTB ₄ ^{bb} /LTB ₅ ^{cc} , IL-8)	-Inflammatory markers LTB ₄ /LTB ₅ 1. -54 ng (P<0.001) 2. -6 ng (no significant difference) There was no statistically significant difference in the other analyzed variables
Caramia and colleagues, <i>Ped Med Chir</i> . (2003) ³³	N=14 8 males 6-15 y	Parallel RCT 2 mo	1. Intervention group: mixture of 50% extravirgin olive oil and 50% soybean oil 2. Control group: Placebo	-Nutritional status (weight, height, BMI) -Pulmonary function (FEV ₁) -Pulmonary exacerbation (days of antibiotics)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Lepage and colleagues, <i>J Pediatr</i> . (2002) ³⁴	N=73 38 males 6-17 y	Parallel RCT 12 mo	1. Intervention group: OLM ^{dd} 2. Control group: TG ^{ee} as the lipid component of nutritional supplements	-Nutritional status (WAZ, HAZ) -Pulmonary function (VEF ₁)	-Nutritional status WAZ 1. 0.01±0.003 (P=0.0001) 2. -0.008±0.003 (P=0.006) HAZ 1. 0.006±0.002 (P=0.0005) 2. 0.00091±0.002 (no significant difference) There was no statistically significant difference in the VEF ₁ before and during treatment (P=0.67). Significant difference was found 6 mo after the end of the treatment (P=0.02)

(continued on next page)

Table 3. Characteristics of included studies that evaluated intervention of essential fatty acids in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019 (continued)

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
Steinkamp and colleagues, <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> (2000) ³⁵	N=36 20 males 9-18 y	Parallel RCT 3 mo	1. Intervention group: Dietary counseling plus 628 kcal/d energy supplement rich in fat (31%) and linoleic acid (16%) 2. Control group: Dietary counseling only	-Nutritional status (WAZ, fat mass, FFM) -Pulmonary function (FVC, FEV ₁)	-Nutritional status Weight-for-height ($P<0.05$) 1. +2% 2. -2.2% Body fat ($P<0.05$) 1. +0.7 kg 2. -0.1 kg Lean body mass (ns) 1. +0.4 kg 2. +0.3 kg There was no statistically significant difference in the others analyzed variables
Van Egmond and colleagues, <i>Am J Clin Nutr.</i> (1996) ³⁶	N=76 42 males 2-18 mo	Parallel RCT until they were weaned or age 18 mo	1. Intervention group: Predigested formula with linoleic acid 12% total energy 2. Control group: Formula with linoleic acid	-Nutritional status (WAZ, HAZ)	-Nutritional status HAZ $r=-0.27$ (0.13) ($P=0.049$) WAZ $r=-0.26$ (0.14) ($P=0.081$)
Kurlandsky and colleagues, <i>Pediatr Pulmonol.</i> (1994) ²⁷	N=15 7 males 6-16 y	Crossover RCT 6 wk	1. n-3: 100 mg/kg/d 44% EPA, 24% DHA, 10%-12% other n-3 fatty acid 2. n-6: 100 mg/kg/d	-Pulmonary function (VEF ₁ , FVC, FEF _{25%-75%}) -Inflammatory markers (TNF- α , LTB4)	-Inflammatory markers: LTB4 ($P<0.02$) 1. - 177 g/mL (-500 to 0 pg/mL) 2. +63 pg/mL (965 to -260 pg/mL) There was no statistically significant difference in the others analyzed variables
Henderson and colleagues, <i>J Pediatr.</i> (1994) ³⁷	N=12 7 males >9 y	Parallel RCT placebo controlled 6 wk	1. Intervention group: Fish oil capsules contained 398.9 mg EPA and 276.6 mg DHA per gram 2. Control group: Olive oil	-Nutritional status (weight, height, and MAMC)	There was no statistically significant difference in the analyzed variables
Lawrence and colleagues, <i>Lancet.</i> (1993) ³⁸	N=16 11 males 12-26 y	Crossover RCT placebo controlled 6 wk	1. Intervention group: EPA 2-7 g/d 2. Control group: olive oil 2- 7 g d	-Nutritional status (weight) -Pulmonary function (FEV ₁ , FVC) -Pulmonary exacerbation (sputum volume)	-Pulmonary function FEV ₁ ($P=0.006$) 1. +0.25 L (0.10 to 0.85 L) 2. -0.10 L (-1.15 to 0.24 L)

(continued on next page)

Table 3. Characteristics of included studies that evaluated intervention of essential fatty acids in patients with cystic fibrosis, 1948 to 2019 (continued)

First author, journal, year	Population	Design Follow-up	Intervention	Outcomes	Results
				-Inflammatory markers (LTB4)	FVC ($P=0.011$) 1. +0.6 L (−0.15 to 0.35 L) 2. 0 L (−0.10 to 0.75 L) -Pulmonary exacerbation sputum volume: ($P=0.015$) 1. −10 mL/d (−50 to 5 mL/d) 2. 0 mL/d (0 to 10 mL/day)-Inflammatory markers LTB4 ($P=0.001$) 1. +8 μm (2-12 μm)/30 min 2. −2 μm (−5 to 1) μm /30 min There was no statistically significant difference in weight

^aRCT=randomized controlled trial.

^bLXS=LXM-X-SORBIM (Biomolecular Products Inc), composed of lysophosphatidylcholine, triglycerides, and fatty acids that form an organized lipid matrix complexed to wheat flour and sugar.

^cFA=fatty acids.

^dWAZ=weight-for-age z score.

^eHAZ=height-for-age z score.

^fBMZ=body mass index z score.

^gFFM=fat free mass.

^hLA=linoleic acid.

ⁱDHA=docosahexaenoic acid.

^jEPA=eicosapentaenoic acid.

^kFEV₁=forced expiratory volume in 1 second.

^lFVC=forced vital capacity.

^mFEF_{25-75%}=forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC.

ⁿWBC=white blood cell.

^oCRP=C-reactive protein.

^pESR=erythrocyte sedimentation rate.

^qIgG=immunoglobulin G.

^rMAMC=midarm muscle circumference.

^sAMA=arm muscle area.

^tIL-8=interleukin-8.

^uTNF- α =tumor necrosis factor- α .

^vIL-1 β =interleukin-1 β .

^wIL-6=interleukin-6.

^xIL-10=interleukin-10.

^yIgG=total immunoglobulin G.

^zGLA=gamma-linolenic acid.

^{aa}STA=stearidonic acid.

^{ab}LTB4=leukotriene B4.

^{ac}LTB5=leukotriene B5.

^{ad}OLM=organized lipid matrix.

^{ae}TG=triglyceride.

RESEARCH

Table 5. Risk of bias of crossover randomized controlled trials included in the systematic review, according to the Cochrane Collaboration tool¹⁵

Publication	Appropriate crossover design	Randomized treatment order	Carryover effect	Unbiased data	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting bias	Other bias
Studies of antioxidant micronutrient as intervention									
Gontijo-Amaral and colleagues, 2012 ¹⁶	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Oudshorn and colleagues, 2007 ¹⁷	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	High ^{ab}
Studies of essential fatty acids as intervention									
Panchaud and colleagues, 2006 ³²	Low	Unclear	High	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	High ^{cd}
Kurlandsky and colleagues, 1994 ²⁷	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Lawrence and colleagues, 1993 ³⁸	High	Unclear	High	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low

^aLack of treatment adherence assessment.

^bDifferent methods for exercise testing.

^cLack of food consumption assessment.

^dMissing data in different parts of the study.

($P < 0.05$), as did the duration of antibiotic therapy.²⁸ In the study by Lawrence and colleagues,³⁸ EPA was well tolerated and resulted in a significant reduction in sputum volume ($P = 0.015$). In the other four studies that evaluated this outcome, the effect of EPA and DHA was not significant.^{24,29,30,33}

Supplementation with DHA/EPA also had an influence on inflammatory markers. Keen and colleagues²⁹ demonstrated that IL-8 decreased after supplementation with n-3 ($P = 0.0017$). Two studies with n-3 supplementation^{27,32} showed a reduction in LTB4 ($P < 0.05$), an important proinflammatory metabolite. In the other three studies that evaluated inflammatory markers as outcomes, the effect of EPA and DHA was not significant.^{24,28,30}

A single study that evaluated a supplementation with an easily absorbable lipid matrix observed better growth status (body mass index z score, WAZ, and FFM) as well as improvements in the domains of emotional functioning ($P = 0.01$), social functioning, and body image ($P < 0.01$) according to the quality of life assessment tools in patients who took the supplement for 12 months.²⁶

Methodological Quality Assessment

The methodological quality of the included studies are presented in Table 4 (parallel RCTs)¹⁴ and Table 5 (crossover RCTs),¹⁵ considering the two groups of interventions described above. None of the parallel RCT studies satisfied all the areas

established by the Cochrane Collaboration for methodological quality assessment. Only four of the 18 studies clearly described the method used for random sequence generation and only five reported how the allocation concealment was performed. Although nine studies were described as double blind, only six presented an adequate description of the blinding of participants and personnel. Two studies clearly described the method of blinding and the outcome assessment. Outcomes were fully evaluated in 11 of the 18 studies. Six studies had protocols with predefined outcomes and were recorded before the beginning of the research. Other sources of bias, such as the lack of food consumption assessment and/or treatment adherence assessment, as well as difference in nutritional status between the groups before starting the supplementation were observed in 14 studies. Regarding the use of enzyme replacement therapy, 17 studies reported its use, five did not report it, and one study that evaluated patients receiving lipid matrix did not use any enzymes to test the hypothesis that organized lipid matrix would be better absorbed.

Among the six crossover studies, only one met all the criteria for methodological quality assessment according to the Cochrane tool. Half of the other studies performed an appropriate crossover design, and the randomization order of the treatment was not clear in any of them. Most studies had a low risk of carryover effect; however, two studies were at high risk of having the effect of one treatment interfering with the outcome of another. No studies presented unbiased

RESEARCH

data. As for blinding, one study was assessed as low risk, whereas in the other this criterion was unclear. Regarding incomplete outcome, data and selective outcome reporting all of the studies were considered as having a low risk. As for the risk of other bias, two studies were considered to be at high risk for not considering food consumption as a possible bias.

Regarding the questions sent to the authors about the domains classified as uncertain, only one author answered the questions. Therefore, the risk level of the other studies was maintained as unclear.

DISCUSSION

Although this systematic review has shown some benefits resulting from supplementation with antioxidants or essential fatty acids, there is no consistent evidence to recommend the routine use of these supplements.

These results are in agreement with the previous systematic reviews.^{10,11} Regarding antioxidant micronutrients, the main difference of this systematic review compared with the 2014 review by Ciofu and Lykkesfeldt¹⁰ is that it did not include studies with inhaled glutathione. On the other hand, the present review included additional recent studies^{20,21} with micronutrients published after the Cochrane systematic review. The present study also included all the randomized clinical trials involving essential fatty acids, unlike the Cochrane systematic review conducted in 2016 by Oliver and Watson¹¹ which evaluated only four RCTs with n-3 supplementation.^{29,32,37,38}

Antioxidant micronutrients seem to have an effect on pulmonary exacerbation frequency (three out of four studies found differences between antioxidant micronutrient supplementation and a placebo), lowering the need for antibiotic treatment; however, the treatments were variable in terms of duration and type of antioxidant micronutrient used and with high risk of bias, which makes it difficult to determine a standard recommendation. Oxidative stress has been increasingly recognized as among the major factors contributing to the chronic inflammatory process in CF and the increase of susceptibility to pulmonary exacerbations.⁵ The reduction of pulmonary exacerbations and FEV₁ are used as proxies of mortality in most CF studies because such an outcome is very rare during the course of most studies. The annual rate of CF pulmonary exacerbations has clearly been associated with 2- and 5-year survival rates in two separate prediction models evaluating the odds of death during follow-up.³⁹⁻⁴³

The increase of MIP and MEP in patients with CF supplemented with magnesium demonstrates the effect of this antioxidant on the strength of the diaphragm and other respiratory muscles. Magnesium has a variety of functions, including acting as a cofactor for sodium and potassium adenosine triphosphatase, which is responsible for maintaining muscle membrane potential and action potential propagation.¹⁶ In addition, it is closely related to the immune system,⁴⁴ it is a cofactor of several enzymatic reactions, and its deficiency is related to inflammation and oxidative stress.⁴⁵

Studies with essential fatty acids demonstrated benefits in nutritional status, mainly from supplementation with linoleic acid and lipid matrix. Supplementation with n-3 fatty acid

demonstrated benefits, especially in reducing inflammatory markers. A reduction in LTb4 was the main inflammatory response evidenced by n-3 supplementation.^{27,32,38} LTb4 is an important inflammatory mediator resulting from arachidonic acid metabolism. The increase in LTb4 leads to the accumulation of neutrophils, which are responsible for the release of proinflammatory mediators and consequent lung damage.⁴⁶

The methodological quality assessment pointed out that most of the studies had a high risk for bias, according to the Cochrane items used to evaluate risk of bias in RCTs. Another limitation was the great methodological heterogeneity of the studies, which made it impossible to conduct a meta-analysis. This great variability in the presentation, dosage, and follow-up of the supplementation used, also did not allow for the determination of a standard recommendation.

This review has as a limitation the methodological heterogeneity of the included studies, such as the diversity in presentation, dose and time of supplementation, as well as clinical outcome indicators. In addition, most studies presented gaps in their methodological description, not allowing for a careful evaluation of possible biases.

CONCLUSIONS

The benefits of antioxidants or DHA/EPA or essential fatty acids supplementation for CF, although observed in some studies, are not consistent enough to be able to recommend routine use of these supplements. The mechanism of action of these nutrients, the dose levels, and the timing should be further explored in future studies.

References

1. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):531-546.
2. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):1-16.
3. Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(suppl):S39-S56.
4. Back EI, Frindt C, Nohr D, et al. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: When is the right time to take action? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):374-384.
5. Galli F, Battistoni A, Gambari R, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):690-713.
6. Peretti N, Roy CC, Drouin E, et al. Abnormal intracellular lipid processing contributes to fat malabsorption in cystic fibrosis patients. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2006;290(4):G609-G615.
7. Njoroge SW, Laposata M, Katrangi W, Seegmiller AC. DHA and EPA reverse cystic fibrosis-related FA abnormalities by suppressing FA desaturase expression and activity. *J Lipid Res*. 2012;53(2):257-265.
8. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med*. 2004;350(6):560-569.
9. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469-484.
10. Ciofu O, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7(8):CD007020.
11. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD002201.
12. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*. Hoboken, NJ: Wiley; 2008.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA

RESEARCH

- statement (Chinese edition). *J Chinese Integr Med*. 2009;7(9):889-896.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
 15. Ding H, Hu GL, Zheng XY, Chen Q, Threapleton DE, Zhou ZH. The method quality of cross-over studies involved in Cochrane Systematic Reviews. *PLoS One*. 2015;10(4):e0120519.
 16. Gontijo-Amaral C, Guimarães EV, Camargos P. Oral magnesium supplementation in children with cystic fibrosis improves clinical and functional variables: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):50-56.
 17. Oudshoorn JH, Klijn PHC, Hofman Z, et al. Dietary supplementation with multiple micronutrients: No beneficial effects in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):35-40.
 18. Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):150-159.
 19. Keljo DJ, Giroir B, Jialal I. Circulating tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 levels in cystic fibrosis, effect of vitamin E therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(suppl 20):326.
 20. Sagel SD, Khan U, Jain R, et al. Effects of an antioxidant-enriched multivitamin in cystic fibrosis: Randomized, controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):639-647.
 21. Sharma G, Lodha R, Shastri S, et al. Zinc supplementation for one year among children with cystic fibrosis does not decrease pulmonary infection. *Respir Care*. 2016;61(1):78-84.
 22. Abdulhamid I, Beck FWJ, Miliard S, Chen X, Prasad A. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(3):281-287.
 23. Renner S, Rath R, Rust P, et al. Effects of β -carotene supplementation for six months on clinical and laboratory parameters in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(1):48-52.
 24. Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, et al. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2013;88(2):163-169.
 25. O'Sullivan B, Baker D, Borowitz D, Comeau A, Cleveland R, Freedman S. The effect of formula fortified with docosahexaenoic acid (DHA) on infants with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(534):401.
 26. Stallings VA, Schall JI, Maqbool A, et al. Effect of oral lipid matrix supplement on fat absorption in cystic fibrosis: A randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):676-680.
 27. Kurlandsky LE, Bennink MR, Webb PM, Ulrich PJ, Baer LJ. The absorption and effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on serum leukotriene B₄ in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1994;18(4):211-217.
 28. Hanssens L, Thiébaud I, Lefèvre N, et al. The clinical benefits of long-term supplementation with omega-3 fatty acids in cystic fibrosis patients: A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2016;108:45-50.
 29. Keen C, Olin AC, Eriksson S, et al. Supplementation with fatty acids influences the airway nitric oxide and inflammatory markers in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):537-544.
 30. Van Biervliet S, Devos M, Delhaye T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in Δ F508 homozygous cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2008;78(2):109-115.
 31. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: A randomized, controlled study. *Nutrition*. 2006;22(1):36-46.
 32. Panchaud A, Sauty A, Kernen Y, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2006;25(3):418-427.
 33. Caramia G, Cocchi M, Gagliardini R, Malavolta M, Mozzon M, Frega NG. Fatty acids composition of plasma phospholipids and triglycerides in children with cystic fibrosis. The effect of dietary supplementation with an olive and soybean oils mixture. *Pediatr Med Chir*. 2003;25(1):42-49.
 34. Lepage G, Yesair DW, Ronco N, et al. Effect of an organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2002;141(2):178-185.
 35. Steinkamp G, Demmelmair H, Rühl-Bagheri I, Von Der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(4):418-423.
 36. Van Egmond AWA, Kosorok MR, Kosciak R, Laxova A, Farrell PM. Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(5):746-752.
 37. Henderson WR, Astley SJ, McCready MM, et al. Oral absorption of omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and in healthy control subjects. *J Pediatr*. 1994;124(3):400-408.
 38. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: Evidence of a pathogenetic role for leukotriene B₄. *Lancet*. 1993;342(8869):465-469.
 39. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis - 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-367.
 40. Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1053-1059.
 41. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12 pt 1):1550-1555.
 42. Liou TG, Marshall BC, Adler FR, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA*. 2001;286(21):2683-2689.
 43. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-352.
 44. Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(10):1193-1197.
 45. Blache D, Devaux S, Joubert O, et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(2):277-284.
 46. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J*. 2017;31(4):1273-1288.

RESEARCH

AUTHOR INFORMATION

M. I. S. dos S. Simon and P. J. C. Marostica are with Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul and R. Dalle Molle is with Faculty Inedi—Cesuca and Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, T. W. Rodrigues and M. Feldmann are students with Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil. F. M. Silva is with Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brazil. G. C. Forte is with Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil.

Address correspondence to: Miriam Isabel Souza dos Santos Simon, MSc, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos, 2350—Bairro Santa Cecília—Porto Alegre, RS, 90035-903 Brasil. E-mail: misantos@hcpa.edu.br

STATEMENT OF POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest was reported by the authors.

FUNDING/SUPPORT

There is no funding to disclose.

Registered at the International Prospective Registry of Systematic Reviews (registration number: CRD42018092042).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the National Research Council of Brazil and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

M. I. S. dos S. Simon and G. C. Forte wrote the first draft with contributions from F. M. Silva and P. J. C. Marostica. M. Feldmann and R. Dalle Molle reviewed the titles and abstracts, R. Dalle Molle and T. W. Rodrigues extracted data from the included studies, M. I. S. dos S. Simon and R. Dalle Molle performed the quality assessment. All authors reviewed and commented on subsequent versions of the manuscript.

**10 ARTIGO 2 - TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO
TRANSCULTURAL DO *MEDITERRANEAN DIET QUALITY
INDEX IN CHILDREN AND ADOLESCENTS* (KIDMED)**




ARTIGO ORIGINAL

<http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018242>

TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO CULTURAL DO MEDITERRANEAN DIET QUALITY INDEX IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Translation and cultural adaptation of the mediterranean diet quality index in children and adolescents

Miriam Isabel Souza dos Santos Simon^{a,*} , Gabriele Carra Forte^a ,
Paulo Jose Cauduro Marostica^a 

RESUMO

Objetivo: Traduzir e adaptar culturalmente a escala do *Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescent* (KIDMED) para a população brasileira.

Métodos: Os processos de tradução e adaptação cultural seguiram normas metodológicas padronizadas internacionalmente. A reprodutibilidade foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclass e pela análise de dispersão de Bland-Altman, e a consistência interna foi calculada pelo coeficiente de Cronbach.

Resultados: Participaram da etapa de adaptação transcultural 102 crianças e adolescentes, sendo 58 (56,9%) meninas com idade média de 9,8±4,9 anos. Os escores totais médio de aderência à dieta mediterrânea no teste e no reteste foram semelhantes (8,00 e 3,80 *versus* 8,01 e 3,84) para as crianças e os adolescentes, respectivamente. O coeficiente de correlação intraclass para as crianças e os adolescentes foi de 0,893 e 0,998, respectivamente. A consistência interna obtida foi de 0,72. A análise do gráfico de Bland-Altman demonstrou boa concordância entre os escores finais dos questionários de teste e de reteste, sem diferença estatisticamente significativa.

Conclusões: O questionário KIDMED foi traduzido e adaptado culturalmente para a língua portuguesa do Brasil, apresentando alta reprodutibilidade. Esse questionário pode ser, portanto, incluído e utilizado em estudos brasileiros que visem avaliar a aderência à dieta mediterrânea de crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Adaptação; Dieta mediterrânea; Reprodutibilidade dos testes.

ABSTRACT

Objective: To translate and culturally adapt the Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescent (KIDMED) for the Brazilian population.

Methods: The processes of translation and cultural adaptation followed internationally standardized methodological norms. We used the intraclass correlation coefficient and the Bland-Altman dispersion analysis to assess the reproducibility and calculated the internal consistency with Cronbach's alpha coefficient.

Results: A total of 102 children and adolescents participated in the cross-cultural adaptation, of whom 58 (56.9%) were females, with a mean age of 9.8±4.9 years. The mean overall scores of adherence to the Mediterranean diet in the test and retest were similar (8.00 and 3.80 *versus* 8.01 and 3.84) for children and adolescents, respectively. The intraclass correlation coefficient for children and adolescents was 0.893 and 0.998, respectively. The internal consistency was 0.72. The Bland-Altman plot analysis showed good agreement between the final scores of the test and retest questionnaires, with no statistically significant difference.

Conclusions: The KIDMED questionnaire was translated into Brazilian Portuguese and culturally adapted, presenting high reproducibility. This questionnaire can, therefore, be included and used in Brazilian studies that aim at evaluating the adherence to the Mediterranean diet among children and adolescents.

Keywords: Adaptation; Mediterranean diet; Reproducibility of results.

*Autor correspondente. E-mail: misantos@hcpa.edu.br (M.I.S.S. Simon).

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 21 de julho de 2018; aprovado em 04 de novembro de 2018; disponível on-line em 20 de dezembro de 2019.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem-se observado uma modificação rápida e importante no padrão alimentar da população brasileira, sobretudo nas crianças e nos adolescentes. Essa modificação, caracterizada pelo consumo excessivo de alimentos industrializados e obesogênicos, associada à drástica redução do gasto energético, explica, em parte, a proporção epidêmica de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na idade adulta.¹

O padrão alimentar mediterrâneo tem sido considerado um dos mais saudáveis modelos alimentares existentes, associado a menores taxas de doenças crônicas e maior expectativa de vida. Tem mostrado efeitos favoráveis sobre as concentrações plasmáticas de lipoproteínas, a vasodilatação do endotélio, a resistência à insulina, a síndrome metabólica, a capacidade antioxidante e a mortalidade devida a causas cardiovasculares, possivelmente por seu efeito anti-inflamatório.²⁻⁴

Apesar de a Bacia do Mediterrâneo abranger várias regiões diferentes, todas as suas dietas partilham características comuns, incluindo a elevada ingestão de frutas, legumes e grãos integrais, o consumo frequente de sementes oleaginosas, a preferência ao consumo de carnes brancas (peixe e aves) em vez de carnes vermelhas, o baixo consumo de gordura saturada e de colesterol. Ainda, há um estímulo ao consumo de alimentos ricos em componentes antioxidantes e possivelmente anti-inflamatórios.^{5,6}

O *Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescents* (KIDMED) é um questionário originalmente escrito em língua inglesa e internacionalmente aceito para avaliação da aderência à dieta mediterrânea de crianças e adolescentes. Esse questionário foi inspirado por um instrumento prévio desenvolvido para as populações adulta⁷ e idosa.⁸

No Brasil, ainda não dispomos de ferramentas para avaliar a aderência à dieta mediterrânea, possivelmente por ser um padrão alimentar diferente do habitual dessa população. Portanto, para o KIDMED ser utilizado na população brasileira, necessita-se de um processo de tradução linguística e adaptação cultural, a fim de manter as propriedades psicométricas da versão original, disponível em língua inglesa. Desse modo, o objetivo do presente trabalho foi traduzir e adaptar culturalmente a escala KIDMED para a população brasileira.

MÉTODO

O KIDMED é um questionário elaborado para quantificação da aderência à dieta mediterrânea de crianças e adolescentes. Esse instrumento contém 16 questões baseadas na avaliação do regime alimentar, de acordo com os princípios que sustentam e enfraquecem os padrões alimentares dessa dieta. Esse questionário pode ser autoadministrado ou realizado por meio de entrevista por um profissional de saúde. Cada questão é respondida

com “sim” ou “não”, em que as possibilidades de resposta variam de -1 (conotação negativa em relação à dieta mediterrânea) e +1 (conotação positiva em relação à dieta mediterrânea), conforme instrumento original (Tabela 1). O índice total varia de 0 a 12, e o somatório final é classificado em três níveis:

- >8, dieta mediterrânea ideal.
- (2) 4–7, necessárias melhorias para ajustar a ingestão aos padrões da dieta mediterrânea.
- ≤3, muito baixa qualidade da alimentação.⁹

Os processos de tradução e adaptação cultural do questionário seguiram normas metodológicas padronizadas internacionalmente.¹⁰ Após a obtenção da autorização formal do autor principal do KIDMED, Lluís Serra-Majem, por meio

Tabela 1 Versão original do *Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*.

	Scoring	
1.	+1	Takes a fruit or fruit juice every day
2.	+1	Has a second fruit every day
3.	+1	Has fresh or cooked vegetables regularly once a day
4.	+1	Has fresh or cooked vegetables more than once a day
5.	+1	Consumes fish regularly (at least 2–3 times per week)
6.	-1	Goes more than once a week to a fast-food (hamburger) restaurants
7.	+1	Likes pulses and eats them more than once a week
8.	+1	Consumes pasta or rice almost every day (5 or more times per week)
9.	+1	Has cereals or grains (bread etc.) for breakfast
10.	+1	Consumes nuts regularly (at least 2–3 times per week)
11.	+1	Uses olive oil at home
12.	-1	Skips breakfast
13.	+1	Has a dairy product for breakfast (yoghurt, milk etc.)
14.	-1	Has commercially baked goods or pastries for breakfast
15.	+1	Takes two yoghurts and/or some cheese (40 g) daily
16.	-1	Takes sweets and candy several times every day
17.	-1	Takes sugar-sweetened beverage (SBB) (one cup or more) every day

de contato via *e-mail*, procedeu-se à etapa de tradução e adaptação transcultural do instrumento. As etapas ocorreram conforme os procedimentos descritos a seguir.

A versão original do KIDMED foi traduzida para o português por dois tradutores independentes, fluentes em inglês, que conheceram os objetivos do presente trabalho. As versões foram comparadas por duas nutricionistas responsáveis pelo estudo, as quais realizaram a reconciliação de ambas as versões desenvolvendo uma versão final do questionário em português (primeira versão preliminar). Posteriormente, um tradutor independente (professor de inglês), com o idioma inglês como sua língua nativa e fluente na língua-alvo (português), retraduziu a primeira versão preliminar para o inglês (retrotradução). Esse tradutor não tinha acesso ao instrumento original e ao objetivo da pesquisa. Essa retrotradução e as duas traduções anteriores do KIDMED foram levadas em consideração para chegar a um consenso e se obter a segunda versão preliminar. Um comitê de avaliação composto de quatro profissionais de saúde (duas nutricionistas, um pneumologista pediátrico e o autor principal do instrumento) avaliou a segunda versão, em inglês e em português, verificando equivalência semântica (entre as palavras), idiomática (expressões equivalentes não encontradas), experimental (palavras adequadas ao contexto cultural) e conceitual (validade do conceito explorado e os eventos experimentados pelos indivíduos leigos), gerando a produção da última versão do instrumento, que foi utilizada para o processo de adaptação. O autor principal sugeriu a inclusão de mais um item de avaliação em virtude do hábito de consumo elevado de bebidas açucaradas por parte da população brasileira. Assim, o KIDMED versão brasileira ficou com 17 itens de avaliação.

O processo de adaptação cultural foi desenvolvido com base na metodologia proposta por Beaton et al.¹⁰ A última versão da tradução do instrumento foi aplicada às mães e/ou responsáveis de crianças menores de 10 anos e aos adolescentes no intuito de avaliar o nível de compreensão e equivalência cognitiva dessa versão do instrumento (pré-teste cognitivo). Em cada um dos itens questionados foi avaliada a dificuldade de compreensão dos entrevistados. A adaptação transcultural foi necessária naquelas perguntas classificadas pelos entrevistados como de difícil compreensão em um número de participantes maior que 15% da amostra estudada. Dessa forma, as dificuldades levantadas durante as entrevistas foram adaptadas para a aplicação do teste final.

As propriedades de medida utilizadas no teste final foram a reprodutibilidade (teste-reteste) e a consistência interna. Essa etapa foi realizada com 102 indivíduos, sendo 51 mães e/ou responsáveis e 51 adolescentes. A reprodutibilidade foi avaliada com intervalos mínimo e máximo de sete e 10 dias,

respectivamente, com o intuito de se comparar os resultados obtidos pelo mesmo examinador em tempos diferentes.

O tamanho da amostra para o processo de adaptação transcultural foi baseado na sugestão de Beaton et al.¹⁰ para o estágio de pré-teste. Para consistência interna, o cálculo amostral foi realizado pela multiplicação do número de questões por seis.¹¹

A composição da amostra seguiu critérios semelhantes aos utilizados por Serra-Majem et al.⁹ na elaboração do questionário original. Foram incluídas 66 crianças saudáveis de dois a nove anos de idade, representadas por suas mães e/ou responsáveis, das quais 15 participaram da fase pré-teste e 51 da fase final do questionário, além de 66 adolescentes (dez a 18 anos) saudáveis, dos quais 15 participaram da fase pré-teste e 51 da fase final do questionário. A amostra foi de conveniência em escola pública e privada abrangendo a capital e o interior do estado. Foram selecionadas mães de um projeto pedagógico (Projeto Semejar) de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, e adolescentes de uma escola estadual (Escola Estadual Professor Ulisses Cabral) de Antônio Prado, Rio Grande do Sul. A escolha dos participantes foi de forma aleatória, sem distinção de raça, estado civil ou sexo. O critério de exclusão foi a inabilidade para responder devidamente aos questionários em decorrência de limitações cognitivas.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis de identificação da amostra. Os dados quantitativos serão apresentados como média±desvio padrão ou como mediana (intervalo interquartilico), dependendo da distribuição das variáveis. A reprodutibilidade foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e pela análise gráfica de dispersão de Bland-Altman, que permite visualizar as diferenças médias e os limites extremos de concordância, com viés calculado pelo teste *t* de Student pareado. A consistência interna foi calculada pelo alfa de Cronbach, com valor mínimo aceitável de 0,7. Os dados foram processados e analisados com auxílio do programa estatístico *PASW*, versão 18.0 para Windows (IBM). Foi estabelecido um nível de significância de 5%.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (sob nº. 62014016.0.0000.5327). Os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e os adolescentes, o termo de assentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Na fase pré-teste, realizada com 15 mães e/ou responsáveis de crianças de dois a nove anos e 15 adolescentes de dez a 18 anos, nenhum dos entrevistados se recusou a responder às questões ou interrompeu a própria participação. A equivalência semântica, que consiste na equivalência gramatical

Tradução e adaptação de índice de qualidade da dieta

e de vocabulário, foi alcançada com algumas mudanças, por exemplo, a substituição da palavra “pastelaria” por “padaria”, na questão 14. Exemplos como “feijão, lentilha e ervilha” foram acrescentados entre parênteses após “leguminosas”, na questão 7. Com a mesma finalidade, foram adicionados os exemplos “castanhas, nozes, amendoim e etc.” após “oleaginosas”, na questão 10. E, por fim, foram acrescentadas as palavras “refrigerante, sucos de caixinha, sucos artificiais, achocolatado” após “bebidas açucaradas”, na questão 17. Desse modo, a adaptação cultural foi realizada em quatro questões, obtendo-se, assim, a versão final do instrumento a ser validado, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 Versão traduzida em português do *Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*.

	ESCORE	
1.	+1	Ingere uma fruta ou suco de fruta natural todos os dias
2.	+1	Ingere uma segunda fruta todos os dias
3.	+1	Ingere vegetais crus ou cozidos regularmente uma vez ao dia
4.	+1	Ingere vegetais crus ou cozidos mais de uma vez ao dia
5.	+1	Consome peixe regularmente (pelo menos 2–3 vezes por semana)
6.	-1	Vai mais que uma vez por semana em restaurantes <i>fast-food</i> (hambúrguer)
7.	+1	Ingere leguminosas (feijão, lentilha, ervilha) mais de uma vez por semana
8.	+1	Consome massa ou arroz quase todos os dias (cinco ou mais vezes por semana)
9.	+1	Ingere cereais ou grãos (pães etc.) no café da manhã
10.	+1	Consome oleaginosas (castanhas, nozes, amendoim etc.) regularmente (pelo menos 2–3 vezes por semana)
11.	+1	Usa azeite de oliva em casa
12.	-1	Não toma o café da manhã
13.	+1	Ingere um produto lácteo no café da manhã (iogurte, leite etc.)
14.	-1	Consome salgados assados ou doces de padaria no café da manhã
15.	+1	Ingere dois iogurtes e/ou duas fatias de queijo ao dia
16.	-1	Ingere doces e balas várias vezes ao dia
17.	-1	Ingere um ou mais copos de bebidas açucaradas (refrigerantes, sucos de caixinha, sucos artificiais, achocolatado) por dia

Participaram da etapa de adaptação transcultural 102 crianças e adolescentes, sendo 44 (43,1%) meninos e 58 (56,9%) meninas, com idade média de $9,8 \pm 4,95$ anos. As idades mínima e máxima das crianças foram 2,03 e 9,17 anos, respectivamente, e dos adolescentes, 10,89 e 18,51 anos, respectivamente. As características das crianças e dos adolescentes estão apresentadas na Tabela 3. A idade média das mães e/ou responsáveis foi de $36,61 \pm 5,01$ anos, sendo a mínima de 22 anos e a máxima, 46 anos. Em relação à escolaridade, 36 (70,6%) mães e/ou responsáveis tinham curso superior completo; seis (11,8%), curso superior incompleto; sete (13,7%), ensino médio completo; e apenas duas (3,9%), ensino médio incompleto.

Os escores totais médio de aderência à dieta mediterrânea no teste e no reteste foram semelhantes ($8,0$ e $3,8$ versus $8,01$ e $3,84$), para as crianças de dois a nove anos e os adolescentes, respectivamente.

A versão brasileira do KIDMED apresentou-se como um questionário de fácil e rápida aplicabilidade, tanto com as mães e/ou responsáveis quanto com os adolescentes, com tempo de aplicação oscilando entre dois e sete minutos. O tempo médio de resposta das mães e/ou responsáveis foi de 3 ± 1 minutos, e dos adolescentes, 5 ± 1 minutos.

A análise de reprodutibilidade da versão brasileira do KIDMED está demonstrada na Tabela 4. A consistência interna obtida por meio do coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,72. A análise do gráfico de Bland-Altman demonstra boa concordância entre os escores

Tabela 3 Características das 102 crianças e adolescentes que participaram da etapa final de validação do questionário.

Variáveis	Crianças (n=51)	Adolescentes (n=51)
Sexo, n (%)		
Masculino	14 (27,5)	30 (58,8)
Feminino	37 (72,5)	21 (41,2)
Idade média (anos) \pm desvio padrão	$5,29 \pm 2,03$	$14,33 \pm 1,96$
Escolaridade (anos), mediana [P25–P75]	0 [0–2]	8 [7–10]

n: tamanho da amostra; P: percentil.

Tabela 4 Reprodutibilidade (coeficiente de correlação intraclasse) do escore final do *Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents* aplicado com mães de crianças de 2 a 9 anos e com adolescentes de 10 a 18 anos.

Grupo etário	CCI	(IC95%)
2–9 anos	0,893	(0,812–0,939)
10–18 anos	0,998	(0,997–0,999)

CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

fnais dos questionários (Figura 1), sendo o viés próximo de zero, sem diferença estatisticamente significativa (viés=0,029; $p=0,749$). Os limites de concordância apontam que a diferença entre as duas aplicações dos questionários foi menor que dois pontos.

DISCUSSÃO

As etapas de tradução e adaptação cultural da versão original do KIDMED para o português não apresentaram dificuldades. Na fase pré-teste, a maioria das questões foi compreendida pelas mães e/ou responsáveis e pelos adolescentes, precisando ser ajustados apenas quatro itens da tradução original. Além disso, a versão brasileira do KIDMED apresentou bom desempenho quanto ao tempo de aplicação, tornando-se uma ferramenta rápida e prática.

De acordo com alguns autores,^{12,13} a precisão de um questionário avaliada por meio do coeficiente alfa de Cronbach deve apresentar valores superiores a 0,70, a fim de assegurar boa consistência interna. Sendo assim, a versão brasileira do KIDMED obteve resultados satisfatórios, atestando sua precisão.

O CCI mostrou-se maior entre os adolescentes do que entre as crianças, evidenciando excelente reprodutibilidade em ambos os grupos (CCI acima de 0,75).

Com relação à aderência ao padrão mediterrâneo, o presente estudo demonstrou melhor padrão alimentar nas crianças de dois

a nove anos em comparação aos adolescentes. Por outro lado, observou-se diferença maior no grupo de dois a nove anos, na análise da dispersão e magnitude das diferenças entre os questionários, do que nos adolescentes. Uma explicação para esses achados é o fato de os questionários das crianças terem sido respondidos pelas mães ou responsáveis, as quais podem não saber relatar exatamente o que foi consumido na escola. Além disso, a amostra foi recrutada de um projeto em que a maioria das mães possuía curso superior, justificando, talvez, uma preocupação com o padrão alimentar mais diversificado de seus filhos. Por outro lado, os adolescentes demonstraram não ter um padrão alimentar saudável, de acordo com a dieta mediterrânea, mas apresentaram uma regularidade maior nas respostas do que as crianças. Correa et al., da mesma forma, analisando 631 crianças e adolescentes de escolas públicas do Rio Grande do Sul, observaram o padrão alimentar saudável (alto consumo de saladas, legumes e verduras cozidos, frutas, feijão, leite/iogurte, e baixo consumo de alimentos fritos, hambúrguer e embutidos, biscoitos salgados ou salgadinhos, bolachas, balas, doces, chocolates e refrigerantes) associado às crianças e o padrão alimentar restrito (baixo consumo de todos os grupos alimentares, com maior consumo de feijão e refrigerante), aos adolescentes.¹⁴ A infância e a adolescência são estágios da vida fundamentais para a formação e o estabelecimento de hábitos alimentares. A adoção de um padrão alimentar mediterrâneo nesses estágios de vida pode contribuir para a redução dos fatores de risco relacionados ao aparecimento de DCNT na fase adulta.

O presente estudo conta com algumas limitações no que tange à adaptação cultural dos itens, devendo ser considerado o aspecto heterogêneo da população brasileira — portanto, recomenda-se a aplicação dessa ferramenta em diferentes regiões do Brasil. Por outro lado, deve ser considerado o benefício deste estudo ao viabilizar uma ferramenta que avalia a aderência, na população pediátrica, a uma dieta que tem sido amplamente recomendada.

Pode-se concluir que o questionário KIDMED se encontra traduzido e adaptado culturalmente para a língua portuguesa, apresentando alta reprodutibilidade, podendo, assim, ser incluído e utilizado em estudos que visem avaliar a aderência à dieta mediterrânea de crianças e adolescentes brasileiros. A continuidade dos estudos para a validação da versão brasileira do KIDMED é fundamental para subsidiar sua ampla utilização no contexto brasileiro, em diferentes populações.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

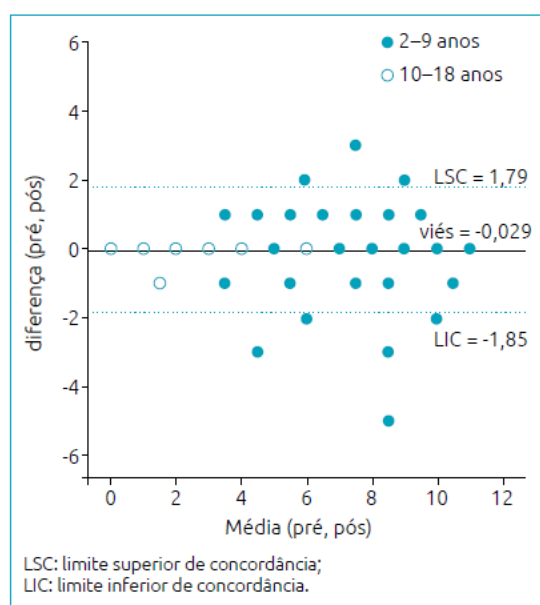


Figura 1 Concordância de medidas do escore total do *Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescents* no teste e no reteste, segundo a análise de Bland-Altman.

REFERÊNCIAS

1. Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obes Rev.* 2007;8 (Suppl 1):73-5. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00322.x>
2. Casas R, Sacanella E, Urpi-Sarda M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA, et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One.* 2014;9:e100084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100084>
3. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2012;65:577-83. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.03.006>
4. Casas R, Sacanella E, Urpi-Sarda M, Corella D, Castañer O, Lamuela-Raventós RM, et al. Long-term immunomodulatory effects of a Mediterranean diet in adults at high risk of Cardiovascular disease in the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *J Nutri.* 2016;146:1684-93. <https://doi.org/10.3945/jn.115.229476>
5. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025039>
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
7. Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. *Public Health Nutr.* 2004;7:937-41.
8. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995;311:1457-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7018.1457>
9. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004;7:931-5.
10. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:3186-91. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>
11. Terwee CB, Bot SD, Boer MR, Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
12. Bonin CD, Santos RZ, Ghisi GL, Vieira AM, Amboni R, Benetti M. Construction and validation of a questionnaire about heart failure patients' knowledge of their disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102:364-73. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140032>
13. Howat-Rodrigues AB, Tokumaru RS, Tokumaru RS. Construction and validation of the Family Unpredictability Scale in Childhood. *Psicol Reflex Crit.* 2012;25:212-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-79722012000200002>
14. Correa RS, Rockett FC, Bosa VL, Vencato PH. Dietary patterns: are there differences between children and adolescents? *Cienc Saude Coletiva.* 2017;22:553-62. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017222.09422016>

**11 ARTIGO 3 - MEDITERRANEAN DIET ON INFLAMMATORY
STATUS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

11 ARTIGO 3 - MEDITERRANEAN DIET ON INFLAMMATORY STATUS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**MEDITERRANEAN DIET ON INFLAMMATORY STATUS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

* Submetido no *Nutrition* em 16/09/2019

Authors

Miriam Isabel Souza dos Santos Simon, Gabriele Carra Forte, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Anneliese Hoffmann Claudio Druck Ricachinewsky, Letícia Rocha Machado, Paula Maria Eidt Rovedder, Paulo José Cauduro Marostica

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS

ABSTRACT

Background: Mediterranean diet (MedDiet) seem to influence the inflammatory process in asthma and cardiovascular disease. The purpose of this study was to assess the effect of MedDiet on cystic fibrosis (CF) patients.

Methods: a randomized controlled clinical trial was conducted with patients with CF followed for four months. The eligible patients were assigned to MedDiet or usual CF diet. The MedDiet group received a food kit with extra virgin olive oil, nuts, tuna or sardines. The primary outcome was a change of serum cytokines from baseline through month four. Secondary outcomes included Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED), anthropometric and clinical variables, cystic fibrosis quality of life questionnaires, and pulmonary function. Analysis of variables over time was performed by generalized estimating equations.

Results: 40 patients were included in the study: 20 participants in the MedDiet group and 20 in the control group. The MedDiet was associated with an increase of IL-10 (0.93 pg/mL; $p=0.041$), KIDMED (2.65 points; $p<0.001$) and a decrease of BMI z score (0.19; $p=0.028$).

Conclusions: Four month of MedDiet was associated with an change of anti-inflammatory profile. Despite the reduction in BMI parameters, the MedDiet may be a useful for improving the inflammatory profile in CF.

Brazilian Registry of Clinical Trials (U1111-1169-9094)

1. INTRODUCTION

The pulmonary disease in cystic fibrosis (CF) is associated with higher morbidity and mortality. In the lungs, the mucus, which is abnormally thicker, is not adequately cleared, accumulating and favoring bacterial infection and inflammation[1].

This inflammation is characteristically neutrophilic with releasing of proteases that cause airway damage by digesting elastin and other structural proteins[2] and stimulate the release of proinflammatory cytokines as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin(IL) IL-1 β , IL-6 and IL-8[2–4]. IL-6 and persistent inflammation stimulate hepatic production of acute-phase proteins such as C-reactive protein (CRP)[5].

IL-17 is also elevated in CF being a key cytokine for recruitment and activation of neutrophils, which are also responsible for the release of IL-17 generating a vicious circle in the inflammatory process[6]. In addition, patients with CF have decreased levels of IL-10, a cytokine that has anti-inflammatory properties[4]. Decreased expression of IL-10 is believed to contribute to the overproduction of proinflammatory cytokines, preventing the resolution of airway inflammation and promoting amplification of the inflammatory response in CF[3].

Some dietary components or dietary patterns appear to influence the inflammatory process. Among the components, vitamin E [7], selenium[8] and omega-3 polyunsaturated fatty acids[9] have a possible anti-inflammatory role. Moreover, adherence to a Mediterranean-type diet (MedDiet) (rich in whole grains, fish, fruits and vegetables, moderate

extra virgin olive oil intake and low red meat intake) is associated with lower levels of pro-inflammatory mediators in patients with cardiovascular disease[10], and with an improvement in the degree of asthma control[11]. On the other hand, the Western-type food pattern (rich in red meat, whole milk products, refined grains and simple carbohydrates), has been described as a promoter of inflammation[12].

Changes in the dietary pattern of populations, especially those with anti-inflammatory potential, have been associated with the prevention of cardiovascular diseases[13,14] and cancer[15]. Although the benefit of a Mediterranean diet in adults is widely recognized, little is known about its effect in children[16]. The present study intends to evaluate the effect of the Mediterranean diet on the inflammatory status of pediatric CF patients. Secondly, changes in the nutritional status, lung disease, and quality of life were also evaluated.

2. MATERIALS AND METHOD

2.1. Study design

This is a randomized, controlled clinical trial that aimed to assess the effects of the MedDiet on inflammatory state, lung function, nutritional status, and quality of life of patients with CF. The study was conducted according to the CONSORT guide. Clinically stable CF patients followed at the Pediatric Pulmonary Unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre were recruited between March 2016 and April 2018. CF patients of either sex, 6 to 18 years old diagnosed by two abnormal sweat chloride tests in the presence of clinical symptoms or by the identification of two CF causing mutations were invited to participate in the study. Patients with advanced pulmonary disease, on oral steroid use in the last two months or

unable to perform lung function tests were excluded. Patients received standard care throughout the study period. All patients or child guardian signed a written informed consent.

2.2. Sample Size

The sample size was estimated using the study by Sexton et al.[17]. Considering a minimum difference of one standard deviation at the level of IL-6 (standard deviation of 0.68 pg/mL), bidirectional alpha = 0.05 and beta = 0.20 (or power = 0.80), 16 patients per group would be required. Twenty percent additional individuals were included for possible losses, totaling 20 patients per group. This sample size estimation could also identify significant differences between groups in quality of life and pulmonary function parameters.

2.3. Randomization

A computer generated random number list (*Research Randomizer*, <http://www.randomizer.org/form.htm>) was used to allocate patients to the intervention (MedDiet) or to the control group, with an equal allocation ratio (1:1). Sequentially numbered opaque, and sealed envelopes were used to conceal the allocation sequence until the interventions were assigned. The randomization was done by a person who was not involved in the study.

The researchers who were responsible for evaluations were blinded to the patient group assignment. The dietitian who did dietary counseling (intervention and control) was not blinded, so she did not participate in data collection.

2.4. Intervention versus control

The dietary intervention was based on the diet-oriented study PREDIMED[14]. Patients received a kit containing 40ml/day of extra virgin olive oil, 30g/week nuts and

peanuts, and tuna and/or sardine three servings/week. They were encouraged to eat: vegetables (≥ 2 servings/day) fresh fruits (≥ 3 servings/day), legumes (≥ 3 servings/week) and chicken or fish ($\geq 5x$ servings/week) or white meat instead of red meat, In addition, they were discouraged from eating bakery and sweets products (<3 servings/week), processed fats (<1 servings/day), red and processed meats (<1 servings/day) or soda drinks (<1 cup/day).

In addition, patients followed dietary guidelines for CF with increased caloric intake and use of nutritional supplements when necessary.

The diet of control group consisted of maintenance of the usual food recommendation for CF with the use of nutritional supplements if necessary.

2.5. Outcomes

The primary outcome was the change in inflammatory cytokines in the MedDiet group compared to conventional CF diet (control group). The secondary outcomes were nutritional status, pulmonary function, six-minute walk test (6MWT), Shwachman-Kulczycki (SK) score, number of days on antibiotics, pulmonary colonization, CF quality of life and adherence to the MedDiet evaluated by the *Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents* (KIDMED).

2.5.1. Measurements

The assessments were carried by blinded evaluators at the baseline and at four months: body mass index (BMI) z score; height-for-age z score, lean mass, fat mass, forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), FEV_1/FVC and forced-mid expiratory flow 25-75% (FEF_{25-75}), 6MWT, SK score, pulmonary colonization, number of days with antibiotics, CFQ-R questionnaire, serum

cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ and TNF- α) and ultra-sensitive CRP. Additional detail of experimentations can be found in the supplementary file.

Nutrition monitoring and adherence assessment

Follow-up appointments consisted of three nutritional evaluations (baseline, second and fourth months) and two telephone contacts with the patients and relatives to check for adherence and possible difficulties encountered (first and third months). In the individual consultations, dietary combinations were performed with the dietitian to ensure a better adherence to the proposed diets (MedDiet and control). The telephone contacts were planned with the intention of keeping patients motivated to follow the dietary intervention, clarifying doubts and developing strategies for the follow-up of the combinations. The follow-up of the dietary intervention was assessed by attending visits, calculating a 24-hour multi-step meal recall [18] and the KIDMED. The KIDMED was developed by Serra-Majem et al. [19] to quantify the adherence to the Mediterranean diet and was translated to Portuguese by our group[20].

2.6. Ethics

The protocol was approved by the Ethics Committee of the HCPA (15-0296) and informed consent was obtained from all enrolled children's parents. The trial was registered on the Brazilian Registry of Clinical Trials (U1111-1169-9094) prior to enrollment of the first patient.

2.7. Statistical analyses

Baseline characteristics were reported as N (%), means and standard deviations or median (interquartile range, IQR). To compare prevalence in categorical variables, we used the χ^2 or Fisher's exact test. Means were compared using Student's t-test. Generalized

estimating equation (GEE) model was used to analyze mean changes in outcomes over time. IL-1 β was adjusted by covariance analysis due to a significant difference at baseline. A post hoc Bonferroni test was used to identify the differences that were detected by GEE.

All the statistical analyses were performed using SPSS 18.0 for Windows (PASW Inc., Chicago, IL, USA). p values < 0.05 were considered statistically significant.

3. RESULTS

Forty CF patients were randomized to receive either MedDiet ($n=20$) or control diet ($n=20$). Their baseline characteristics are shown in Table 1. All patients had pancreatic insufficiency. The genotype of 82% of the participants had at least one Class I–III mutation, 90% of which were F508del (32% of these were homozygous). All participants were followed-up for four months and there were no dropouts (Figure 1). No significant differences were observed between the two groups in terms of baseline characteristics, except IL-1 β .

Data at baseline and at the end of follow-up are shown in Table 2. The MedDiet was associated with an increase in IL-10 of 0.93 pg/mL ($p=0.041$), in KIDMED of 2.65 points ($p<0.001$) and a decrease in BMI z score of 0.19 ($p=0.028$). In the control group the KIDMED remained unchanged, the IL-10 reduced significantly ($p= 0.03$), and the BMI z-score increased. The baseline and after four months mean values of IL-10, KIDMED are shown respectively in Figures 2 and 3, respectively.

No difference in PCR, IL6, IL-17, TNF- α and IFN- γ was observed between groups during the study period. Due to a significant difference at baseline, IL-1 β was adjusted by covariance analysis to compare the final outcomes, but no changes were found with this adjustment. The IL-6 and IL-17/IL-10 ratio showed statistical difference along the study period demonstrating a smaller increase of IL-6 and a greater decrease of IL-17/IL-10 in the

intervention group compared to the control group. IL-6 showed an increase of 62.7 pg/mL ($p=0.002$) in the control group while in the intervention group the increase was 25.4 pg/mL ($p=0.004$) between periods. IL-17/IL-10 reduced 0.48 pg/mL ($p<0.001$) in the intervention group, while in the control group it was 0.26 pg/mL ($p=0.06$).

Body composition did not change between groups over time. Height was similar between groups at the beginning and end of the experiment. Regarding the nutritional goal for CF, 40% of patients in the control group and 50% in the intervention group had a BMI > 50th percentile at the beginning of the study. At the end of the study, the percentage of patients with BMI>P50 increased to 50% in the control group ($p=0.09$) and decreased to 40% in the intervention group, with no significant variations.

The mean FEV₁ of both groups were > 80% of predicted values. No between-group difference was observed in any of the lung function parameters (FEV₁%, CVF%, FVC%, or FEF₂₅₋₇₅%) or 6MWT during the study.

There was no difference in bacterial colonization, SK score between the groups during the study. The use or numbers of days on antibiotics did not vary between groups either. Although not significant, the control group averaged 4.75 more antibiotic days than the intervention group.

The vitality domain of the quality of life questionnaire (CFQ-R Vitality) showed a tendency to improve ($p = 0.05$) in MedDiet group compared to the control group. Patients in the intervention group showed an increase of 8.3 points in CFQ-R Vitality at the end of the study ($p = 0.013$), while those in the control group remained stable in this domain. Other domains showed no variation.

The analysis of energy intake at the end of the study showed that although there was no statistically significant difference between the groups, the control group had an average caloric intake corresponding to 130% Recommended Dietary Allowances (RDA) (2878 Kcal),

while in the intervention group the food intake reached 115% RDA (2653 Kcal). Likewise, the diet fat percentage was higher in the intervention group (33%) compared to the control group (29%) ($p=0.068$).

Supplementation was well tolerated. There were no serious clinical adverse events, although one patient had tuna and sardine intolerance and he was instructed to replace by fresh fish. None of the patients reported any symptoms such as abdominal pain or steatorrhea.

4. DISCUSSION

In this study in pediatric CF patients who received a diet rich in extra virgin olive oil, nuts, fruit, vegetables and fish, which is known as Mediterranean diet, for four months, we found an increase in serum anti-inflammatory cytokine (IL-10), but with a decrease of the nutritional status, considering the BMI z score, and no difference in pulmonary function.

The molecular mechanism involved in the Mediterranean diet is not fully understood. In cardiovascular disease, few meta-analysis evaluated inflammatory parameters[21], but all confirm an inverse relationship between a higher diet score with both CRP and IL-6 levels, suggesting that anti-inflammatory effects in the vascular wall may be an important mechanism that helps explaining the link between the Mediterranean diet and less cardiovascular disease.

Extra virgin olive oil and nuts are probably responsible for most of the observed benefits in the Mediterranean diets[22]. They contain a high proportion of monounsaturated (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) including linoleic and linolenic acid, fiber, vitamins, minerals and many bioactive compounds, including a variety of polyphenols[23], that may modulate redox status[24], inflammatory and immune responses[25]. Fruit,

vegetables and legumes may provide fiber and phytosterols, flavonoids and antioxidants micronutrients, which may reduce oxidative stress-related inflammatory diseases[25].

The most important bioactive nutrients in fish are generally considered to be the n-3 long-chain PUFAs eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). However, studies with EPA/DHA supplementation [9] have been disappointing calling for exploration of the interactions that may occur between nutrients and bioactive compounds.

The use of MedDiet in this study had effect on inflammatory status, with increasing of the absolute concentration of the IL-10, an anti-inflammatory cytokine but with no effect on proinflammatory cytokines. Instead, the proinflammatory IL-6 increased during follow-up, different of what was shown in cardiovascular disease studies [21,22], although higher baseline IL-6 values were found in CF patients compared to studies of cardiovascular disease prevention[22], evidencing the importance of inflammatory process in CF. However, even though not significant, a three times smaller increase of IL-6 was observed in the intervention group compared to the control group.

The IL-17/IL-10 ratio decreased almost twice in the intervention group compared with the control. This reduction reflects the increase in IL-10 and may be beneficial as these two interleukins play a central role in the development of the inflammatory process of CF. IL-17 is an important molecule in host defense, but if it is present in excessive amounts, particularly once chronic infection is established, it may contribute to immunopathology through its ability to promote neutrophil influx[3]. IL-10 has been associated with a reduction in the acute inflammatory response, negatively regulating the production of proinflammatory cytokines, inhibiting proinflammatory transcription factors and inducing neutrophil apoptosis[3].

In the present study, we had a decrease of BMI z score in the MedDiet group even the total calorie intake has been adjusted for specific CF needs. However, the average caloric intake was 200 Kcal lower in MedDiet group compared to control group. This caloric load

seems to be related to the healthier characteristic of Mediterranean diet which includes increased intake of less caloric foods such as vegetables and fruits, being a drawback for patients with high caloric necessities. Nevertheless, the nutritional decline associated to MedDiet should be better studied with a longer follow-up and inclusion of adult CF patients, since we assessed the nutritional status in a special population, children and adolescents, who have a high caloric demand for growth.

The study did not find improvement of pulmonary function tests after MedDiet intervention. Neither was found differences between airway colonization. However, a trend towards improvement in the CFQ-R vitality domain suggests that improvement in inflammatory status might improve quality of life and be psychosocially beneficial. This finding, however, needs to be confirmed in other studies.

The adherence to MedDiet was considered very good and no relevant diet-related adverse effects were reported. Adherence to the MedDiet increased significantly by 47%, result similar to the reported by Ojeda-Rodrigues et al.[26] in an intervention in children and adolescents. Thirty-eight studies used the KIDMED score to evaluate the MedDiet adherence which showed a wide variation from 3.6 in Greek adolescents[27] to 7.60 in Spanish children[28].- Besides the very good adherence to MedDiet our basal KIDMED score was considered as moderate in both groups, demonstrating the good quality of the diet of this group of patients.

The main strengths of this study include the originality of a randomized clinical trial design on the effect of the MedDiet in pediatric CF patients, the successful randomization, the use of a validated MedDiet score, and no losses of participants during the whole study period. However, it has some limitations. First, and perhaps most important, was the short interventional time which could uncover medium and long-term results. Second, the participants represent different pediatric age groups as also different pubertal stages. Third,

we did not evaluate markers of oxidative stress to assess the effect of the MedDiet on antioxidant status.

In conclusion, this study shows that Mediterranean diet intake was directly associated with increase in anti-inflammatory profile, and reduction in parameters of nutritional status. The lung function and quality of life did not show significative changes. MedDiet may be a useful and practical strategy for improving the inflammatory profile in these patients. Our results must be confirmed in future long-term clinical trials, also including the adult CF patient population.

Acknowledgements

We thank the patients, caregivers and families for their participation in this study; Scarlet Vaz, Marceli Feldmann e Thais Wabner Rodrigues for his early support; Clevia Rosset for his role in cytokine analysis; and Luciano Guimaraes for his assistance with statistical analyses.

Conflict of interest statement

No conflict to report.

REFERENCES

- [1] Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros* 2010;9:1–16. doi:10.1016/j.jcf.2009.09.003.
 - [2] Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:S39–56. doi:10.1002/ppul.23242.
 - [3] Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:S30-s50. doi:10.1002/ppul.24129.
-

- [4] Nichols D, Chmiel J, Berger M. Chronic inflammation in the cystic fibrosis lung: alterations in inter- and intracellular signaling. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:146–62. doi:10.1007/s12016-007-8039-9.
- [5] Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med* 2007;22:63–72. doi:10.1177/0885066606297123.
- [6] Tan HL, Rosenthal M. IL-17 in lung disease: friend or foe? *Thorax* 2013;68:788–90. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203307.
- [7] Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004;59:652–6. doi:10.1136/thx.2004.022616.
- [8] Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax* 2007;62:483–90. doi:10.1136/thx.2006.071563.
- [9] Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Cd002201. doi:10.1002/14651858.CD002201.pub5.
- [10] Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2013;369:676–7. doi:10.1056/NEJMc1306659.
- [11] Barros R, Moreira A, Fonseca J, Ferraz De Oliveira J, Delgado L, Castel-Branco MG, et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2008. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01665.x.
- [12] Wood LG, Gibson PG. Dietary factors lead to innate immune activation in asthma. *Pharmacol Ther* 2009. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.03.015.
- [13] Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferre M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Asp Med* 2019;67:1–55. doi:10.1016/j.mam.2019.06.001.
- [14] Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90. doi:10.1056/NEJMoa1200303.
- [15] Cheng S, Zheng Q, Ding G, Li G. Mediterranean dietary pattern and the risk of prostate cancer: A meta-analysis. *Med* 2019;98:e16341. doi:10.1097/md.00000000000016341.
- [16] Papamichael MM, Itsiopoulos C, Susanto NH, Erbas B. Does adherence to the Mediterranean dietary pattern reduce asthma symptoms in children? A systematic review of observational studies. *Public Health Nutr* 2017;20:2722–34. doi:10.1017/S1368980017001823.
- [17] Sexton P, Black P, Metcalf P, Wall CR, Ley S, Wu L, et al. Influence of mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: a randomized
-

- controlled trial. *J Asthma* 2013;50:75–81. doi:10.3109/02770903.2012.740120.
- [18] Jonnalagadda SS, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Meaker KB, Van Heel N, Karmally W, et al. Accuracy of energy intake data estimated by a multiple-pass, 24-hour dietary recall technique. *J Am Diet Assoc* 2000;100:303–11.
- [19] Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, Garcia A, Perez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Heal Nutr* 2004;7:931–5.
- [20] Simon, M.I.S.S.; Forte, G.C.; Marostica PJC. Tradução e adaptação cultural do Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents (KIDMED). *Rev Paul Pediatr* 2020;38:in press.
- [21] Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:30–43. doi:10.1038/ejcn.2017.58.
- [22] Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martinez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012;65:577–83. doi:10.1016/j.phrs.2012.03.006.
- [23] Gorji N, Moeini R, Memariani Z. Almond, hazelnut and walnut, three nuts for neuroprotection in Alzheimer’s disease: A neuropharmacological review of their bioactive constituents. *Pharmacol Res* 2018;129:115–27. doi:10.1016/j.phrs.2017.12.003.
- [24] Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs Jr. DR. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:S52–60. doi:10.1017/bjn20061864.
- [25] Schwingshackl L, Morze J, Hoffmann G. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol* 2019. doi:10.1111/bph.14778.
- [26] Ojeda-Rodriguez A, Zazpe I, Morell-Azanza L, Chueca MJ, Azcona-Sanjulian MC, Marti A. Improved Diet Quality and Nutrient Adequacy in Children and Adolescents with Abdominal Obesity after a Lifestyle Intervention. *Nutrients* 2018;10. doi:10.3390/nu10101500.
- [27] Farajian P, Risvas G, Karasouli K, Pounis GD, Kastorini CM, Panagiotakos DB, et al. Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: the GRECO study. *Atherosclerosis* 2011;217:525–30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.003.
- [28] Perez Gallardo L, Bayona I, Mingo T, Rubiales C. [Performance of nutritional education programmes to prevent obesity in children through a pilot study in Soria]. *Nutr Hosp* 2011;26:1161–7. doi:10.1590/s0212-16112011000500036.
-

Table 1: Baseline characteristics of the 40 study participants according to group.

Parameter	Control group (N=20)	MedDiet group (N=20)	P-value
Age (years), mean±SD	11.45 ± 3.60	13.36 ± 2.88	0.072
Sex (Male), n(%)	10 (62,5)	6 (37,5)	0.197
F508del homozygous, n(%)	6 (46,2)	7 (53,8)	0.942
Nutritional scores			
BMI > 50 percentile, n(%)	8 (44,4)	10 (55,6)	0,525
BMI z score, median (Interquartile range)	-0.22 (-0.84; 0.72)	0.03 (-0.24; 0.39)	0.512
Height-for-Age z score, median (Interquartile range)	-0.49 (-0.77; 0.17)	-0.09 (-0.67; 1.17)	0.529
Lean mass (%), mean±SD	75.44 ± 13.08	77.66 ± 8.03	0.570
Fat mass (%), mean±SD	24.55 ± 13.08	22.33 ± 8.03	0.570
Pulmonary function			
FEV ₁ , % predicted mean±SD	80.65 ± 20.54	82.85 ± 20.95	0.739
FVC, % predicted mean±SD	89.45 ± 17.34	91.80 ± 19.23	0.687
FEV ₁ /FVC ratio, % predicted mean±SD	89,05 ± 12,27	89,20 ± 7,55	0,963
FEF _{25-75%} % predicted mean±SD	62.55 ± 28.54	64.40 ± 27.71	0,836
6MWT, mean±SD	-0.58 ± 1.22	-1.37 ± 1.35	0.061
Shwachman-Kulczyk score mean±SD	76.25 ± 11.45	78.25 ± 9.63	0.554
Antibiotic days 4 months before median (Interquartile range)	0.00 (0.00; 18.5)	0.00 (0.00; 19.25)	0.968
Pulmonary colonization, n(%)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (40)	3 (60)	0.153
MRSA	1 (100)	0 (0)	0.311
<i>Burkholderia cepacia</i>	6 (54.5)	5 (45.5)	0.723
Inflammation, median (Interquartile range)			
IL-1β	13.71 (6.75; 21.93)	6.66 (3.89; 12.03)	*0.040
IL-6	21.41 (8.58; 45.59)	10.25 (7.91; 19.47)	0.165
IL-10	1.82 (0.98; 3.99)	1.29 (0.71; 2.36)	0.192
IL-17	4.04 (2.07; 11.68)	3.30 (1.94; 7.00)	0.529
IFN-γ	8.54 (2.74; 14.30)	3.68 (1.86; 6.91)	0.108
TNF-α	11.31 (5.03; 24.79)	6.92 (3.56; 15.84)	0.289
Protein C reative	1.95 (1.00; 4.55)	2.00 (1.00; 7.75)	0.904

Quality of life mean±SD			
CFQ-R Physical Functioning	80.60 ± 22.82	85.25 ± 14.79	0.449
CFQ-R Vitality	80.33 ± 13.56	67.30 ± 18.59	0.159
CFQ-R Emotion	83.65 ± 13.89	85.35 ± 10.47	0.665
CFQ-R Eating	86.30 ± 13.98	90.50 ± 17.83	0.412
CFQ-R Treatment Burden	70.75 ± 20.49	77.65 ± 21.97	0.311
CFQ-R Health Perceptions	74.00 ± 11.24	78.70 ± 22.02	0.637
CFQ-R Social	76.20 ± 13.29	75.95 ± 12.41	0.951
CFQ-R Body Image	85.30 ± 17.67	82.80 ± 17.86	0.659
CFQ-R Role Functioning	91.50 ± 7.60	84.0 ± 15.59	0.293
CFQ-R Weight	55.33 ± 40.40	79.90 ± 23.42	0.142
CFQ-R Respiratory symptoms	77.90 ± 13.39	74.25 ± 14.46	0.413
CFQ-R Digestion	83.65 ± 17.31	88.75 ± 14.44	0.318
KIDMED	5.25 ± 2.31	6.20 ± 1.70	0.148

BMI: Body mass index; FEV₁: Forced expiratory volume in one second; FVC: Forced Vital Capacity; FEV₁/FVC: Forced expiratory volume in one second / Forced Vital Capacity; FEF 25-75%: Forced-mid expiratory flow; 6MWT: 6-minute walk test; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; IL-1β: Interleukin 1 beta; IL-6: Interleukin 6; IL-10: Interleukin 10; IL-17: Interleukin 17; IFN-γ: Interferon gamma; TNF-α: Tumor necrosis factor alpha; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised.. * p <0.05

Table 2: IL-10, BMI z score and KIDMED data at baseline and at the end of follow-up for both groups:

		Time point		Effects of treatment (95% IC)	P-value
		Baseline	4 months		
IL-10	MedDiet	1.67 ± 0.28	1.85 ± 0.28	0.17 (-0.29; 0.64)	0.041
	Control	2.57 ± 0.45	1.81 ± 0.24	-0.76 (-1.46; -0.05)	
BMI z score	MedDiet	-0.01 ± 0.16	-0.08 ± 0.17	-0.07 (-0.18; 0.02)	0.028
	Control	-0.11 ± 0.23	0.00 ± 0.23	0.11 (-0.02; 0.26)	
KIDMED	MedDiet	6.20 ± 0.37	9.10 ± 0.39	2.90 (2.37; 3.43)	< 0.001
	Control	5.25 ± 0.50	5.50 ± 0.49	0.25 (-0.30; 0.80)	

IL-10: Interleukin 10; BMI: Body mass index

All values are means ± SE.

P-value: Interaction between group x time, by the method Generalized Estimating Equations

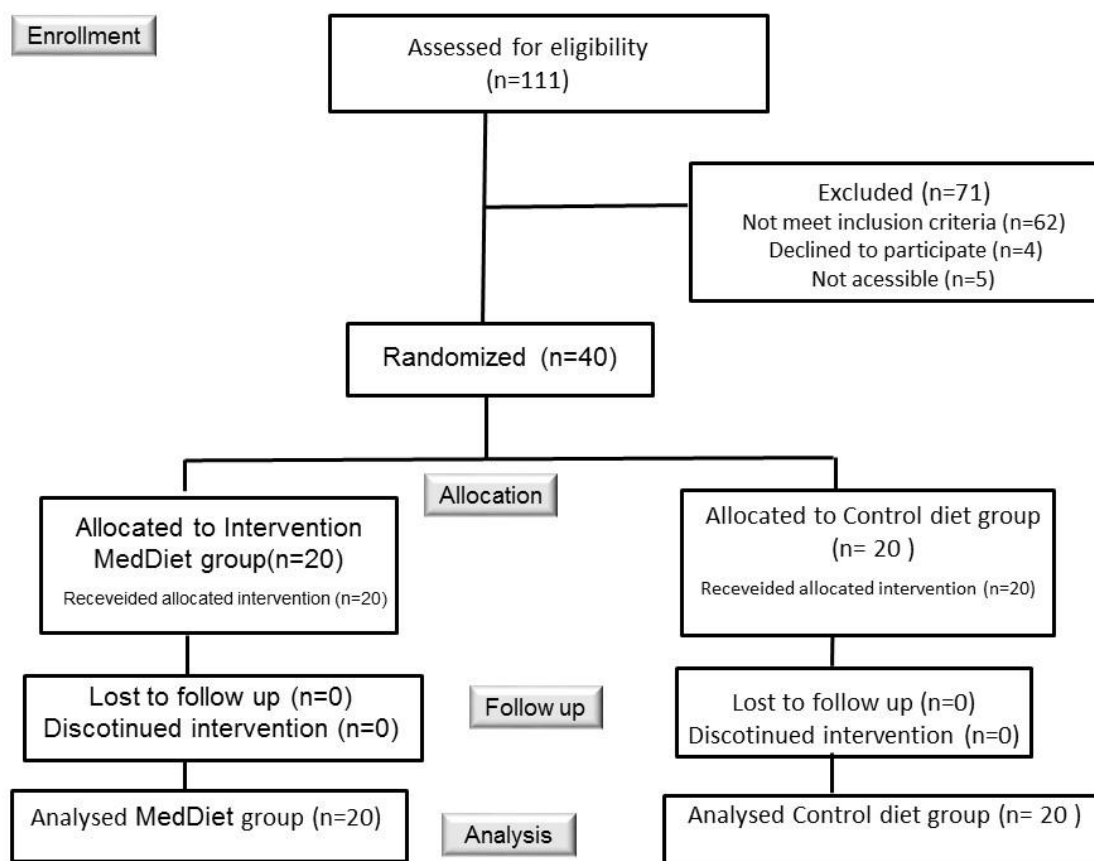


Figure 1: Flowchart of study enrollment and design

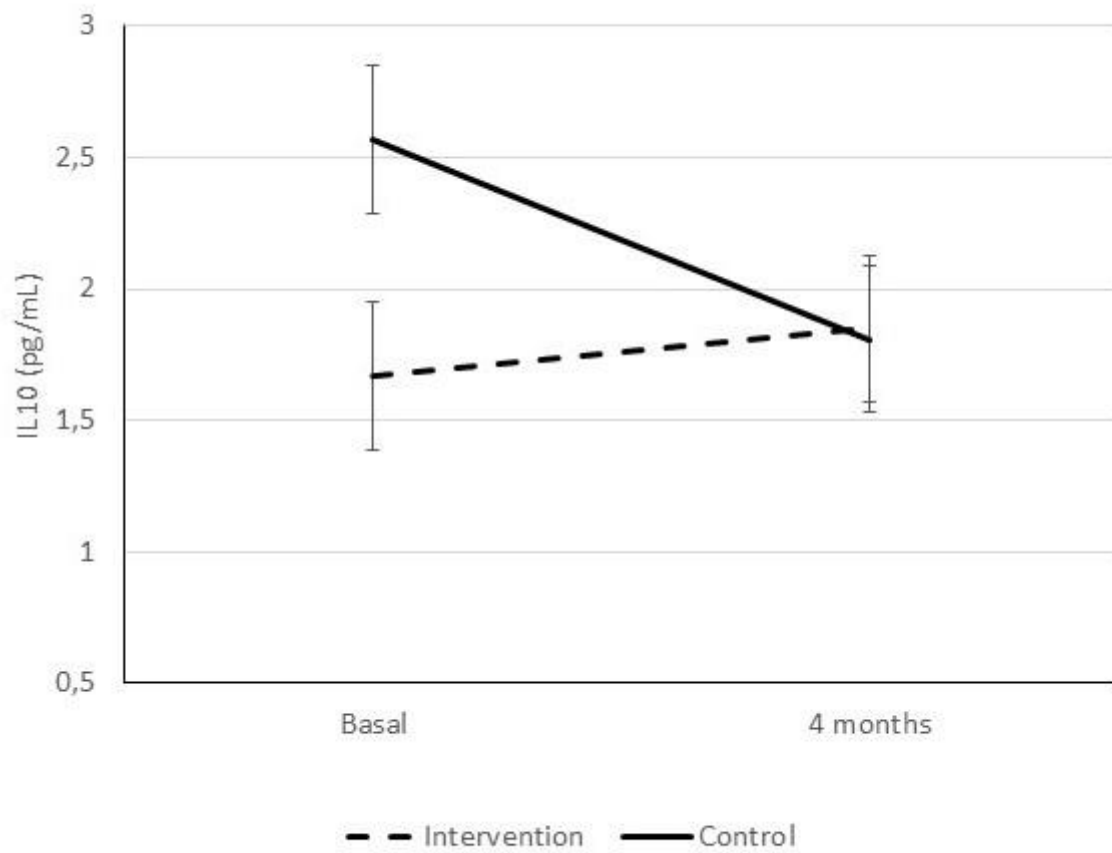


Figure 2: Mean IL-10 values at baseline and after 4 months in the intervention and control groups

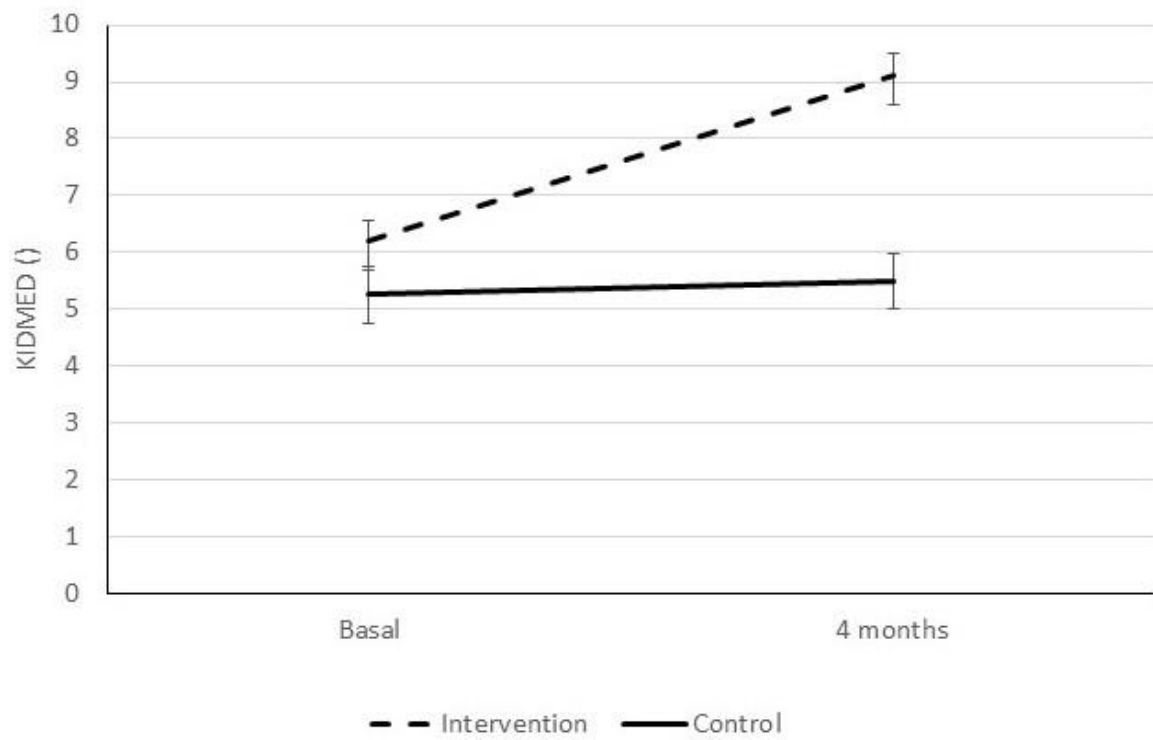


Figure 3: Mean KIDMED values at baseline and after 4 months in the intervention and control groups

Material e Methods (Supplementary materials)

Outcome measurements at baseline and after four months were performed by blinded evaluators and are described below:

Serum cytokines: Peripheral venous blood collection was performed after 12 hours of fasting and at least 15 minutes of rest, between seven and nine o'clock in the morning. The blood was then centrifuged to obtain plasma which was stored at -80° C until processing. IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α and IFN- γ were measured in a one-step multiplex magnetic beads custom assay with a commercially available kit on a Luminex® analyzer according to the manufacturer's instructions. Briefly, 50 μ l of the pre-mixed Antibody Magnetic Beads (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α and IFN- γ) were added to the plate followed by 25 μ l of plasma samples, standards or universal buffer assay (blanks) and were incubated overnight. Next day, the plate was incubated with Detection Antibody, Streptavidin-PE, Amplification Reagent 1 and Amplification Reagent 2 (each incubation for 30 minutes followed by two washes). Data was acquired on Luminex Instrument and analysed using xPOTENT software.

Ultra-sensitive C-reactive protein (CRP): Quantitative determination of CRP was performed in serum using the diagnostic kit Biotécnica® C-Reactive Protein Turbidimetry. The assay was performed using the Advia 1800® in an automated system, according to the technical procedure recommended by the manufacturer.

Quality of life: The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) measures the physical, emotional, and social impact of CF. There are three versions for patient: the CFQ-Child (interview version; 6–11 years and self-report; 12–13 years) and a self-report CFQ-Teen/adult. This instrument was translated and validated into Portuguese by Rozov[1]. Each version is composed of domains for physical functioning, emotional state, eating disturbance, treatment burden, social or school functioning, body image, respiratory symptoms and digestion. In addition, the CFQ-Teen also includes a vitality, health perceptions, role and

weight domain. Domain scores are standardized on a 0–100-point scale, with higher scores representing better health-related quality of life[2]. The quality of life questionnaire was applied by a blinded trained researcher.

Nutritional status and body composition: The nutritional status and body composition were evaluated according to weight, height, body mass index (BMI) and as bioelectrical impedance analysis (BIA). Weight and height were assessed using standardized techniques. Height was measured to the nearest 0.5 cm on a standardized stadiometer. Body weight was determined to the nearest 0.1 kg with the subjects wearing a standard gown and without shoes. Height, weight and body mass index (BMI) were adjusted for age and gender according to the WHO growth standards[3]. Patients were compared according to the optimal nutritional goal set for CF (BMI > 50th percentile)[4]. The body composition was assessed by BIA with Bodystat 1500® in patients over 10 years. Patients were fasting and in the supine position, placing two electrodes in standard points in the right hand and two electrodes in the right foot were measured the percentage of fat mass and lean mass and total water using in-built manufacturers' equations.

Lung function: Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁/FVC and forced-mid expiratory flow 25-75% (FEF₂₅₋₇₅) were expressed as percentage of the normal predicted values for age, gender, and height according to the reference equations of the Global Lungs Initiative[5]. The test was performed in a computerized spirometer (MasterScreen, v 4.31, Jaeger, Germany) according to the ATS guidelines for Pulmonary Function testing [6].

Six Minute Walk Test (6MWT): It was performed according to the guidelines of the American Thoracic Society[7]. The distance the patient was able to walk in six min was determined in a 30-m long corridor, following a standardized protocol[8]. The patients were instructed to walk as far as possible for 6 min under the supervision of a physiotherapist. The

total distance walked was recorded and the initial and the final oxygen saturation levels were measured by pulse oximetry (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett, US.A). Respiratory rate was recorded and Dyspnea scores were measured pre- and post-6MWT using the modified Borg scale[9]. The predicted distance calculation was performed using normality equations for children[10].

Bacteriological status: Data about airway colonization by *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and/or *Burkholderia cepacia complex* were collected from the patient's records for the year prior to entry into the study, during follow-up and one year after. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization was considered according to the Lee[11] criteria that established more than 50% of positive samples for this bacterium.

Shwachman-Kulczycki (SK) score: assessed by the physician and dietitian. It is divided into four domains, including general activity, physical examination, nutrition and radiological findings, which are scored between 0–25, according to the degree of impairment. The total SK score varies from 25 to 100 points, being the higher scores associated with better health status [12].

Pulmonary exacerbation: It was performed by the number of days with antibiotics other than those of continuous use and the number of days of hospital admissions one year before the start of the study, during the follow-up period and one year after the end of the study.

References:

- [1] Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:151–6. doi:10.2223/JPED.1463.
 - [2] Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:2347–54. doi:10.1378/chest.128.4.2347.
 - [3] de Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet* 2013;106:75–82. doi:10.1159/000342550.
-

- [4] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9. doi:10.1016/j.jada.2008.02.020.
- [5] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43. doi:10.1183/09031936.00080312.
- [6] Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST.
- [7] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- [8] Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014. doi:10.1183/09031936.00150314.
- [9] Borg GAV. Psychophysiological bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982.
- [10] Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J* 2005;25:1057–60. doi:10.1183/09031936.05.00134904.
- [11] Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003;2:29–34. doi:10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
- [12] Kulczycki LL, Shwachman H. Studies in cystic fibrosis of the pancreas; occurrence of rectal prolapse. *N Engl J Med* 1958;259:409–12. doi:10.1056/NEJM195808282590901.
-

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

1) Os achados da revisão da literatura realizada identificaram processo inflamatório aumentado na FC, o que ratifica a sua presença, suas bases fisiopatológicas e repercussões em pacientes com FC. O ensaio clínico randomizado, aqui apresentado, aferiu os níveis de mediadores inflamatórios e demonstrou que, de fato, os pacientes apresentam perfil inflamatório aumentado e que uma intervenção pode modificar esse quadro.

2) A revisão sistemática sobre o efeito dos micronutrientes antioxidantes e AGE demonstrou que existem muitos ECR sobre esse assunto. Os estudos avaliados demonstraram efeitos benéficos no estado nutricional, na função pulmonar, na redução das exacerbações pulmonares, na qualidade de vida e na redução dos marcadores inflamatórios por meio de diferentes intervenções dietéticas. No entanto, esses benefícios não foram consistentes para recomendar o uso rotineiro desses suplementos. O mecanismo de ação, dose e tempo de uso dos micronutrientes antioxidantes e AGE deve ser mais explorado em estudos futuros. Esses achados nos levaram a considerar a realização de um ensaio com dieta mediterrânea em pacientes com FC, uma vez que a mesma já havia sido avaliada, com resultados positivos, em pacientes com outras doenças.

3) Um dos objetos de nosso estudo foi avaliar a adesão dos pacientes à proposição de dieta mediterrânea, usualmente muito diferente daquela normalmente adotada para crianças e adolescentes no nosso meio. Não havia um instrumento traduzido e adaptado para a língua portuguesa. O processo de tradução e adaptação transcultural do KIDMED permitiu essa avaliação no presente ensaio clínico e ficará como uma contribuição do nosso grupo para avaliações de outras intervenções com DM em crianças e adolescentes no Brasil.

4) A intervenção nutricional de DM em pacientes com FC foi muito relevante por ser o primeiro estudo testando padrão alimentar nesses pacientes. Os achados demonstram que

os pacientes aderiram à DM apresentando melhora do status anti-inflamatório, sem, contudo, resposta em parâmetros clínicos. A queda do parâmetro nutricional observada, por outro lado, precisa ser melhor avaliada, em especial em estudos mais longos e, também, em população adulta que não apresentam demanda calórica aumentada para crescimento e, tampouco, interferência de fases de desenvolvimento puberal.

5) As perspectivas futuras incluem, além da avaliação do efeito desse padrão alimentar por mais tempo e em outras populações de pacientes com FC, a avaliação de marcadores de estresse oxidativo, níveis de AGEs plasmáticos e outros marcadores inflamatórios, medidos no sangue e escarro desses pacientes e suas associações com variáveis clínicas. Devem ser avaliados, também, a associação da ingestão de grupos alimentares e/ou nutrientes e/ou compostos bioativos com desfechos clínicos, buscando estabelecer mecanismos de ação e respostas para o padrão alimentar ideal para pacientes com FC.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A - PERMISSÃO FORMAL DO AUTOR PRINCIPAL

Translate KIDMED to Portuguese

Entrada (477)
Com estrela
Enviados
Rascunhos (79)
Mais marcadores

Miriam Isabel S

Nenhum bate-papo recente
[Iniciar um novo](#)

Dear Lluís Serra- Majem

I'm working on development of a research project entitled "Effects of Mediterranean diet on inflammatory status, lung function and quality of life in patients with cystic fibrosis" in southern Brazil and would like to use the KIDMED tool to assess adherence to prescribed diet.

Therefore I request your permission to translate the KIDMED to Portuguese according to the methodology proposed by Beaton et al, 2000.

Regards,

Miriam Simon

Lluís Serra Majem 13/07/2015

Lluís Serra Majem <lluis.serra@ulpgc.es>

Entrada (477)
Com estrela
Enviados
Rascunhos (79)
Mais marcadores

Miriam Isabel S

Nenhum bate-papo recente
[Iniciar um novo](#)

Please go ahead!
There are groups in Brazil and Portugal that have been using the KIDMED. I can found them for you.
Kind regards

Lluís

Dr. Lluís Serra Majem
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
Director del Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
www.iuibs.ulpgc.es

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Nº do projeto CAAE: 62014016.0.0000.5327****Título do Projeto: Tradução e adaptação cultural do Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED)**

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é adaptar um questionário de aderência à dieta mediterrânea (KIDMED). Esse questionário possui 17 itens relacionados ao padrão de ingestão alimentar. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: Após a assinatura deste termo, a pesquisadora aplicará um questionário com perguntas sócio-demográficas como idade e escolaridade. Após será aplicado um questionário sobre a frequência do consumo de determinados alimentos (KIDMED) assinalando as dúvidas em relação as perguntas realizadas. O tempo estimado para respostas é de 10 minutos. Ao final o pesquisador marcará um segundo momento para responder o questionário novamente no prazo de 10 dias.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Os possíveis desconfortos gerados são decorrentes do tempo despendido para responder ao questionário.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são a tradução e adaptação para a população brasileira de um questionário de avaliação da aderência à dieta mediterrânea. A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Miriam Isabel Souza dos Santos Simon, pelo telefone (51) 998778648, com o pesquisador Gabriele Carra Forte, pelo telefone (51) 82724010 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO C - TERMO DE ASSENTIMENTO**Nº do projeto CAAE: 62014016.0.0000.5327****Título do Projeto: Tradução e adaptação cultural do Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED)**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é adaptar um questionário de aderência à dieta mediterrânea (KIDMED). Esse questionário possui 17 itens relacionados ao padrão de ingestão alimentar. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Após a assinatura deste termo, a pesquisadora aplicará um questionário com perguntas sócio-demográficas como idade e escolaridade. Após será aplicado o questionário KIDMED assinalando as dúvidas em relação as perguntas realizadas. O tempo estimado para respostas é de 10 minutos. Ao final o pesquisador marcará um segundo momento para responder o questionário novamente no prazo de 10 dias.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Os possíveis desconfortos gerados são decorrentes do tempo despendido para responder ao questionário.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são a tradução e adaptação para a população brasileira de um questionário de avaliação da aderência à dieta mediterrânea. A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo a avaliação curricular que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Miriam Isabel Souza dos Santos Simon, pelo telefone (51) 998778648, com o pesquisador Gabriele Carra Forte, pelo telefone (51) 82724010 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO D - FICHA DE COLETA DE DADOS ECR

Avaliação Inicial Data: ___/___/___

Nome do paciente: _____ Prontuário: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Sexo: (1) M (2) F

Dados da Doença

Identificação genética: (1) sim (2) não Mutações: _____

Classes: _____

Colonização bacteriana:

(0) nenhuma

(1) *Staphylococcus aureus*

(2) *Methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*

(3) *Pseudomonas aeruginosa*, crônica () sim () não

(4) *P aeruginosa mucoide*

(5) *Burkholderia cepacia*.

(6) outras

Avaliação Antropométrica Idade: ___ anos ___ meses

Peso: _____ kg Estatura: _____ cm IMC: _____ kg/m²

	Percentil	Score-Z
P/I		
E/I		
IMC		

%G: _____ %MM: _____ %Água: _____

Avaliação Pulmonar

VEF₁: ___/___ CVF: ___/___

FEV₁/CVF: _____ MMEF: _____

ES: _____

Marcadores inflamatórios:

IL-1β: _____ IL-6: _____ IL-10: _____

IL-17: _____ TNF-α: _____ IFNγ: _____

PCR: _____

Teste de caminhada: _____

Qualidade de vida: _____

Exacerbação pulmonar:

Uso de antibiótico: () Sim () Não Períodos e nº de dias: _____

Internação: () Sim () Não Períodos e nº de dias: _____

Avaliação Final

Data: ___/___/___

Nome do paciente: _____

Idade: _____

Dados da Doença

Colonização bacteriana:

(0) nenhuma

(1) *Staphylococcus aureus*(2) *Methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*(3) *Pseudomonas aeruginosa*, crônica () sim () não(4) *P aeruginosa mucoides*(5) *Burkholderia cepacia*.

(6) outras

Avaliação Antropométrica Idade: ___ anos ___ mesesPeso: _____ kg Estatura: _____ cm IMC: _____ kg/m²

	Percentil	Score-Z
P/I		
E/I		
IMC		

%G: _____ %MM: _____ %Água: _____

Avaliação PulmonarVEF₁: ___/___ CVF: ___/___FEV₁/CVF: _____ MMEF: _____

ES: _____

Marcadores inflamatórios:IL-1 β : _____ IL-6: _____ IL-10: _____IL-17: _____ TNF- α : _____ IFN γ : _____

PCR: _____

Teste de caminhada: _____

Qualidade de vida: _____

Exacerbação pulmonar:

Uso de antibiótico: () Sim () Não Períodos e nº de dias: _____

Internação: () Sim () Não Períodos e nº de dias: _____

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ECR

Convite a participar do estudo

Gostaríamos de convidar seu(ua) filho(a) a participar do presente estudo que deseja avaliar o efeito da Dieta Mediterrânea sobre estado inflamatório, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com Fibrose cística, em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A dieta Mediterrânea consiste na ingestão de frutas e vegetais, carnes brancas, peixes, leguminosas, azeite e nozes ou castanhas.

Procedimentos do estudo

Após a assinatura deste termo, a pesquisadora aplicará um questionário de qualidade de vida e você receberá orientação para a realização dos seguintes exames: avaliação nutricional, espirometria, teste de caminhada e coleta de sangue.

- Avaliação nutricional será realizada junto a consulta de Nutrição no ambulatório da zona 04 com medidas de peso, estatura e teste de Bioimpedância: Esse teste tem como objetivo medir o percentual de gordura, água e massa muscular do corpo. É um método, simples, rápido, indolor e não invasivo.

- Espirometria será realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA com o paciente em posição sentada. Será orientado a soprar no aparelho para medir a quantidade de ar que é inspirado pelo pulmão, estimando a função pulmonar do paciente. Exame realizado de rotina nos pacientes com FC. É um método, simples, rápido, indolor e não invasivo e que pode apresentar desconforto mínimo.

- Teste de caminhada: O teste de caminhada será realizado na unidade de Pneumologia do HCPA. Antes do início do teste, o paciente ficará em repouso por cerca de dez minutos, quando serão registrados parâmetros basais. Em seguida será realizada uma explanação padronizada do teste ao paciente e o mesmo receberá estímulos verbais padronizados sendo orientado a dar o maior número de voltas que conseguir em um período de seis minutos. Se houver necessidade o teste poderá ser interrompido pelo paciente a qualquer momento. A cada minuto, será comunicado ao paciente o tempo transcorrido de exame e o tempo restante para o final do teste, de forma calma e com a mesma entonação de voz. Ao término do teste, será solicitado que o paciente pare onde estiver para que o examinador realize a medida da distância percorrida na última volta. É um método, simples, rápido, indolor, não invasivo e que pode apresentar desconforto mínimo.

- Coleta de sangue para análise de mediadores inflamatórios e albumina. Para a avaliação dos mediadores inflamatórios e do nível de albumina será realizada coleta de 5 ml de sangue, no laboratório do Centro de Pesquisa do HCPA. Esse exame será realizado com jejum de 12 horas, entre 7 e 9 horas da manhã. O paciente deverá ficar em repouso por 15 minutos antes da coleta da amostra. O paciente poderá sentir um leve desconforto, hematoma e dor no local no momento da coleta de material para exame de sangue, porém a primeira coleta desse exame será realizado no momento da realização do *check up* anual para aproveitar o momento de coleta de sangue habitual, sendo somente a última coleta um exame de sangue adicional.

Após a realização dos exames, será realizado um sorteio através de um programa de computador. Assim, conforme o sorteio, seu(ua) filho(a) fará parte do grupo intervenção (*Dieta Mediterrânea*) ou grupo controle (Dieta recomendada para FC). Seu(ua) filho(a) receberá as orientações para seguimento de sua dieta de acordo com o sorteio e o grupo intervenção receberá um kit com os principais alimentos recomendados no estudo. A cada consulta será checado seguimento da dieta (controle e intervenção) e 1 vez por mês, no intervalo entre as consultas, a nutricionista fará contato por telefone para mantê-lo motivado

ao seguimento da orientação dietética, esclarecimento de dúvidas e elaboração de estratégias para o seguimento das combinações. O estudo será desenvolvido durante o período de 3 consultas ambulatoriais de rotina.

Benefícios, riscos e/ou desconfortos associados à participação no estudo

Espera-se que os pacientes do grupo intervenção poderão ter um potencial benefício com a dieta recebida durante a pesquisa e, esse benefício sendo comprovado possa ser reproduzido em outros centros.

Não são conhecidos riscos pela participação do estudo, embora possa sentir um leve desconforto, hematoma e dor no local no momento da coleta de material para exame de sangue e sentir um leve desconforto na realização da espirometria e teste de caminhada. O preenchimento do questionário leva em média 15 minutos. Em relação à dieta, não são esperados quaisquer desconfortos e riscos com o tratamento preconizado.

Voluntariedade

A participação no estudo é totalmente voluntária. Caso você não queira que seu(ua) filho(a) participe do estudo, ou deseja desistir após o início, não haverá alteração no tratamento.

Ressarcimento

Não está previsto qualquer pagamento pela participação de seu(ua) filho(a) na pesquisa. Da mesma forma ele(a) também não terá qualquer custo com os procedimentos realizados durante a pesquisa.

Confidencialidade dos dados

O nome de seu(ua) filho(a) não será identificado quando da divulgação dos resultados, assim como as informações obtidas serão vinculadas a presente pesquisa.

Esclarecimentos e contatos

O pesquisador responsável por esta pesquisa é Prof. Paulo Jose Cauduro Maróstica, do Serviço de Pneumologia pediátrica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que pode ser encontrado pelo telefone (51) 3359-8241, e estará à disposição para esclarecimento de dúvidas. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado pelo telefone (51) 3359-7640, das 8 às 17 horas, em caso de dúvidas sobre seus direitos enquanto participante de pesquisa.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo minha participação voluntária nesta pesquisa, pois fui informado (a), de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que serão realizados. O termo de consentimento será assinado em duas vias, ficando uma das vias com o responsável do participante e a outra com o pesquisador.

Nome do participante

Assinatura do responsável

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, _____ de _____, 2015.

ANEXO F - TERMO DE ASSENTIMENTO ECR

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar de uma pesquisa que deseja avaliar o efeito da Dieta Mediterrânea sobre estado inflamatório, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com Fibrose cística, em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A dieta Mediterrânea consiste na ingestão de frutas e vegetais, carnes brancas, peixes, leguminosas, azeite e nozes ou castanhas.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

Após a assinatura deste termo, a pesquisadora aplicará um questionário de qualidade de vida e você receberá orientação para a realização dos seguintes exames: avaliação nutricional, espirometria, teste de caminhada e coleta de sangue.

- Avaliação nutricional junto a consulta de Nutrição no ambulatório da zona 04 com medidas de peso, estatura e avaliação da quantidade de gordura e de músculo.

- Espirometria que você já realiza de rotina em seu tratamento será realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA com o paciente em posição sentada. Será orientado a soprar no aparelho para medir a quantidade de ar que é inspirado pelo pulmão.

- Teste de caminhada: O teste de caminhada será realizado na unidade de Pneumologia do HCPA. Antes do início do teste, você ficará em repouso por cerca de dez minutos. Em seguida será orientado a dar o maior número de voltas que conseguir em um período de seis minutos. Se houver necessidade o teste poderá ser interrompido a qualquer momento. Ao término do teste, você deverá parar onde estiver para que o avaliador realize a medida da distância percorrida na última volta.

- Coleta de sangue será realizada no Centro de Pesquisa do HCPA. Esse exame será realizado com jejum de 12 horas, entre 7 e 9 horas da manhã. Você deverá ficar em repouso por 15 minutos antes da coleta da amostra. Você poderá sentir um leve desconforto, mancha roxa e dor no local no momento da coleta de material para exame de sangue, porém a primeira coleta será realizada junto com *check up* anual.

Após a realização dos exames, será realizado um sorteio através de um programa de computador. Assim, conforme o sorteio, você fará parte do grupo intervenção (*Dieta Mediterrânea*) ou grupo controle (Dieta recomendada para FC). Você receberá as orientações para seguimento de sua dieta de acordo com o sorteio e o grupo intervenção receberá um kit com os principais alimentos recomendados no estudo. A cada consulta será acompanhado pelo nutricionista e 1 vez por mês, no intervalo entre as consultas, a nutricionista fará contato por telefone para mantê-lo motivado ao seguimento da dieta, esclarecimento de dúvidas O estudo será desenvolvido durante o período de 3 consultas ambulatoriais de rotina.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a). Você não será identificado em nenhuma publicação. Não são conhecidos riscos pela participação do estudo, embora possa sentir um leve desconforto, mancha roxa e dor no local no momento da coleta de material para exame de sangue e sentir um leve desconforto na realização da espirometria e teste de caminhada. O preenchimento do questionário leva em média 15 minutos. Em relação à dieta, não são esperados quaisquer desconfortos e riscos com o tratamento. Espera-se que os

pacientes dos dois grupos poderão ter um potencial benefício com a dieta recebida durante a pesquisa.

O pesquisador responsável por esta pesquisa é Prof. Paulo Jose Cauduro Maróstica, do Serviço de Pneumologia pediátrica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que pode ser encontrado pelo telefone (51) 3359-8241, e estará à disposição para esclarecimento de dúvidas. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado pelo telefone (51) 3359-7640, das 8 às 17 horas, em caso de dúvidas sobre seus direitos enquanto participante de pesquisa.

Pelo presente Termo de Assentimento, declaro que autorizo minha participação voluntária nesta pesquisa, pois fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do participante

Assinatura do participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, _____ de _____, 2015.
