

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Maria Eduarda Oliveira Vilela

**DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE O PAPEL DAS
INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS**

**RECIFE
2022**

MARIA EDUARDA OLIVEIRA VILELA

**DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE O PAPEL DAS
INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco do campus Recife, como requisito para obtenção de grau de bacharelado em nutrição.

Área de concentração: Medicina e saúde.

Orientador(a): Dra. Regiane Maio

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Vilela, Maria Eduarda Oliveira .

Doença de crohn: uma revisão narrativa sobre o papel das intervenções
nutricionais / Maria Eduarda Oliveira Vilela. - Recife, 2022.
42 p.

Orientador(a): Regiane Maio

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, , 2022.

1. Doença de crohn. 2. Nutrição enteral. 3. Terapia nutricional. 4. Nutrição
enteral exclusiva. 5. Dieta de exclusão da doença de crohn. I. Maio, Regiane.
(Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA EDUARDA OLIVEIRA VILELA

**DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE O PAPEL DAS
INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco do campus Recife, como requisito para obtenção de grau de bacharelado em nutrição.

Área de concentração: Medicina e saúde.

Aprovado em: 03/11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dra. Regiane Maio
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dra. Edigleide Maria Figueiroa Barretto
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dra. Raquel Araújo Santana
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado forças para conseguir chegar até aqui e por me acompanhar em todos os momentos da minha existência.

Sou grata a minha família por ter me apoiado psicologicamente e financeiramente, ao longo desses anos na universidade, principalmente a meus pais, Valdomira Vilela e Senival de Oliveira, por todo amor e ensinamento; meus muitos irmãos, principalmente Daniela Vilela, Verônica Vilela e Daniel Vilela; e minhas tias, Maria Verônica, Cristiane Oliveira, Anunciada Oliveira, Eugenia Oliveira e Lúcia Maria, que além de incentivadoras, foram o espelho de superação.

A todos os professores que estavam comigo na jornada acadêmica e que me apoiaram; em especial a minha orientadora, Regiane Maio, que me guiou até aqui e me auxiliou nesse trabalho de conclusão de curso.

Agradeço ao meu namorado, Moacir, por todo o amor, carinho e compreensão, por entender a importância da minha ausência.

Sou grata aos meus amigos de graduação, Suellen Marques e Raldney Miller, que foram fundamentais nesses últimos anos, e me ajudavam quando eu mais precisava.

RESUMO

A Doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII), de origem multifatorial, caráter crônico e recidivante. A patologia pode estender-se para todas as camadas da parede intestinal, desde a mucosa até a serosa, ocorrendo alternância de segmentos afetados com outros saudáveis. O foco principal do tratamento da DC é a indução da remissão na fase ativa/aguda e a manutenção na fase de remissão; nesse contexto, em adição ao tratamento medicamentoso, a dieta oral e Terapia Nutricional Enteral (TNE) tem mostrado impactos positivos sobre a DC, pois os alimentos consumidos têm efeitos sobre a inflamação e microbiota intestinal. Desse modo, o objetivo desse estudo foi fazer uma revisão de literatura narrativa sobre os tipos de intervenções nutricionais e seu papel na remissão da DC. Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica em periódicos científicos em bases de dados importantes na área da saúde como: SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, enteral nutrition, nutritional therapy. Os artigos incluídos na pesquisa são originais, envolvendo intervenções nutricionais baseadas na Nutrição Enteral Exclusiva (NEE), Nutrição Enteral Parcial (NEP) e Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC) em indivíduos com DC, disponíveis on-line, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2006 e 2021. Foram excluídos os estudos que comparavam intervenções nutricionais com a corticoterapia. A partir dos artigos analisados, em população pediátrica e adulta, pôde-se concluir que todas as intervenções (NEE, NEP e DEDC) tem impacto em induzir a remissão na DC. Dessa forma, não existe uma intervenção nutricional padrão-ouro na DC, devendo a escolha ser individualizada.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Nutrição Enteral; Terapia Nutricional; Nutrição Enteral Exclusiva; Dieta de Exclusão da Doença de Crohn.

ABSTRACT

Crohn's Disease (CD) is an Inflammatory Intestine Disease (IBD), of multifactorial origin, recurrent and recurrent character. A can extend to all layers of the intestinal wall, from the mucosa to serosapathology, alternating proximity to healthy ones. The main focus of CD treatment is inducing remission in the active/acute phase and maintaining it in the remission phase; in this context, in addition to drug treatment, oral diet and Enteral Nutrition Therapy (ENT) have positive impacts on CD, as the foods consumed have effects on inflammation and the intestinal microbiota. Thus, the aim of this study was to review the nutritional literature on the types of interventions and their role in CD remission. For the elaboration of the present work, a bibliographic research was carried out in scientific journals in important databases in the health area, such as: SciELO, Virtual Health Library and PubMed. To search for articles, the following descriptors were used: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, enteral nutrition, nutritional therapy. Those included in the original research, and supported by dietary nutrition articles in the nutritional line (NEEE) Enter Exclu (Crohn's NEE) Enter Crohn's Exclusion (NEE, in Portuguese), English and Spanish published with the studies of the years 2006 and 2021. Those who compared nutritional interventions were excluded. From the population analysis, in adults, it was possible to determine that all interventions (NEE and DEDC) have an impact on inducing remission in. Thus, there is no gold standard nutritional intervention in CD, and it must be an individualized choice.

Keywords: Crohn's Disease; Enteral Nutrition; Nutritional Therapy; Exclusive Enteral Nutrition; Crohn's Disease Exclusion Diet.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

anti-TNF: Terapia anti-fator de necrose tumoral alfa

DC: Doença de Crohn

DII: Doença Inflamatória Intestinal

DEDC: Dieta de Exclusão da Doença de Crohn

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition

FODMAP: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

IL-6: Interleucina-6

NF- κ B: Fator nuclear kappa B

NE: Nutrição Enteral

NEE: Nutrição Enteral Exclusiva

NEP: Nutrição Enteral Parcial

PCR: Proteína C Reativa

RCU: Retocolite Ulcerativa

SII: Síndrome do Intestino Irritável

TGF- β : Fator de Crescimento Transformador beta

TNE: Terapia Nutricional Enteral

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVO.....	12
2.1	Objetivo Geral.....	12
2.2	Objetivo Específico.....	12
3	JUSTIFICATIVA.....	13
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4.1	ASPECTOS GERAIS SOBRE AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	14
4.2	AS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NA DOENÇA DE CROHN.....	16
4.2.1	Nutrição Enteral Exclusiva (NEE).....	17
4.2.2	Nutrição Enteral Parcial (NEP).....	18
4.2.3	Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC).....	19
4.2.4	Dieta baseada em alimentos comuns que recria a NEE.....	21
4.3	MECANISMOS POTENCIAIS DE AÇÃO DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS.....	22
4.3.1	Modulação inflamatória.....	22
4.3.2	Função de barreira.....	23
4.3.3	Microbiota intestinal.....	23
5	METODOLOGIA.....	24
6	RESULTADOS.....	25
7	DICUSSÃO.....	34
8	CONCLUSÕES.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), são as principais formas de apresentação das doenças inflamatórias intestinais (DII). A DC é particularmente a mais estudada quanto às intervenções nutricionais (RUEMMELE, 2016)

A DC é caracterizada por inflamação intestinal de caráter crônico e recidivante, pode estender-se para todas as camadas da parede intestinal, desde a mucosa até a serosa, causando espessamento da parede e estreitamento da luz intestinal. É capaz de comprometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, mas, caracteristicamente, acomete, de forma isolada ou não, o íleo terminal. Há alternância de segmentos afetados com outros macroscopicamente saudáveis. Os locais mais afetados são o íleo terminal e o cólon proximal (CARDOZO & SOBRADO, 2015).

O aumento das taxas de incidência e prevalência de DII é evidente em muitos países recém-industrializados na Ásia, África, Europa Oriental e continente americano. A epidemiologia das DII varia entre diferentes regiões do Brasil e os registros ainda são escassos. Um importante fator de impacto é o acometimento de pessoas jovens (FUCILINI, 2021; RENUZZA, 2022).

Entre os anos de 1990 e 2017, o número de indivíduos com DII aumentou de aproximadamente 3,7 milhões para 6,8 milhões globalmente (GBD, 2019). No estado do Rio Grande do Sul, a estimativa de portadores de DC é de 6,89 por 100.000 habitantes, segundo estudo que analisou pacientes diagnosticados com DC que estavam cadastrados para receber medicamentos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SARI et al., 2022).

A fisiopatologia da DC é multifatorial, podendo envolver fatores genéticos, epiteliais, microbianos, ambientais e dietéticos. As dietas ocidentais, com alta ingestão de gorduras e açúcares e a baixa ingestão de vegetais e frutas, são propostas como um grande fator de risco para o desenvolvimento das DII, assim como o abandono da oferta da amamentação antes dos 6 meses de idade do lactente. Em contrapartida, fibras, óleo de peixe, vegetais e nozes são apontados como possíveis protetores (PETERS et al., 2020).

A apresentação clínica das DII pode ser variável; a sintomatologia costuma ser semelhante ao da síndrome do intestino irritável, gastroenterite alérgica e

gastroenterite infecciosa. A DII comumente se apresenta com diarreias e dores abdominais, algumas vezes acompanhadas de esteatorreia e distensão abdominal. Essas semelhanças dificultam o diagnóstico diferencial das doenças (YU, RODRIGUEZ, 2017).

Um dos principais objetivos no tratamento da DC é a indução da remissão na fase ativa/aguda e a manutenção na fase de remissão, suprimindo a resposta imunitária, alterando assim o caráter recidivante da doença. A fase de remissão é definida como o período em que a doença não está ativa, sendo remissão clínica quando o paciente não apresenta sintomas da doença (diarreia, dor, entre outros), e remissão endoscópica é quando há a cicatrização da mucosa, o que representa o alvo terapêutico (CARDOZO & SOBRADO, 2015).

Os medicamentos usados para tratar as DII baseiam-se em corticosteroides para bloquear a fase aguda e em drogas imunossupressoras e terapia biológica para prevenir os surtos. Entretanto o uso de corticosteróides está relacionado a efeitos colaterais como osteoporose, hiperglicemia, distúrbios de humor, úlceras gástricas, hipertensão e aumento de suscetibilidade a infecções, além disso, em crianças pode acarretar retardo do crescimento (BRUSCOLI; FEBO; MIGLIORATI, 2021). A medicação pode não controlar adequadamente os sintomas para todos com DII, e algumas pessoas com essas condições desenvolvem complicações que necessitam de tratamento cirúrgico (BALESTRIERI et al., 2020).

Em adição ao tratamento medicamentoso, a dieta oral e Terapia Nutricional Enteral (TNE) tem mostrado impacto sobre a DII mediante múltiplos mecanismos, pois os alimentos consumidos têm efeitos sobre a inflamação e microbiota intestinal (VERBURGT et al., 2021).

Um conceito muito utilizado na DII é o da dieta de exclusão, visto que a exclusão de antígenos alimentares pode favorecer o controle da atividade da doença. À princípio, dentro desse contexto estava a exclusão de alimentos considerados intoleráveis (lactose, glúten) ou dieta com modificação no conteúdo de fibras alimentares e açúcares simples. Entretanto, tais dietas de exclusão foram descritas como aliviadoras dos sintomas, mas somente poucos estudos reportaram indução de remissão (Diretrizes ESPEN, 2017).

Não existe uma dieta específica para DII que possa ser geralmente recomendada para promover a remissão em pacientes com doença ativa (Diretrizes ESPEN, 2020). Recomenda-se também que nenhuma dieta necessitaria ser seguida

durante a fase de remissão da DII, sendo adequada uma alimentação saudável baseada na dieta do Mediterrâneo (Diretrizes ESPEN, 2017).

Contudo, estudos de intervenção nutricional na DC continuam sendo prioridade científica. O conceito de dieta de exclusão foi sendo ampliado, de modo que a Dieta de Exclusão na DC (DEDC), que é uma intervenção baseada na dieta comum com exclusão de vários componentes dietéticos, descritos mais adiante, sendo a DEDC usada isoladamente ou associada à Terapia de Nutrição Enteral (TNE). Essa intervenção nutricional mostrou redução de marcadores inflamatórios e atividade da doença, bem como melhor tolerância em relação ao tratamento primário (LEVINE et al., 2019; YANAI et al., 2022).

A terapia nutricional é considerada tratamento primário quando utiliza a Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) que pode substituir o tratamento farmacológico convencional, sem perda da eficácia, como verificado em estudos de pacientes pediátricos com DC (Diretrizes ESPEN, 2020).

Por outro lado, a TNE também é considerada tratamento de suporte na DII, ou seja, terapia adjuvante ou secundária, quando visa corrigir a desnutrição, repor deficiências de macro e micronutrientes e reverter suas consequências metabólicas e patológicas. A TNE secundária, como Nutrição Enteral Parcial (NEP) à dieta por via oral e adjunta ao tratamento medicamentoso sendo amplamente utilizada com resultados satisfatórios (YAMAMOTO et al., 2010; LEVINE et al., 2019).

Assim, essa revisão visa compilar as evidências científicas sobre os tipos de intervenções nutricionais e suas respostas na remissão da DC. Com essas informações pode ser possível ampliar as possibilidades para o manejo nutricional do indivíduo com DC.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Compilar as evidências científicas sobre os tipos de intervenções nutricionais e seu papel na remissão da DC.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar as intervenções nutricionais;
- Comparar as intervenções nutricionais quanto aos seus resultados na remissão da DC.

3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o crescente aumento no número de casos de DC, e a concomitante elevada frequência de hospitalização e comprometimento da qualidade de vida dos indivíduos, assim como, a possível letalidade da doença, se faz importante ampliar as pesquisas sobre as maneiras de prevenir e tratar a DC, do mesmo modo que reconhecer os mecanismos pelos quais a nutrição influencia na evolução, ativação e remissão da doença.

A dieta é um alvo potencial para a intervenção na DC, por isso é fundamental buscar atualizações sobre as possibilidades de intervenções nutricionais que influenciam no controle da doença e venham a propiciar o melhor para o tratamento individualizado dos pacientes.

Além disso, o interesse nas intervenções nutricionais dos pacientes de DC justifica-se à medida que a desnutrição, quando acompanha a evolução da doença, traz consequências desastrosas para o paciente.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

A microbiota intestinal de portadores de DC costuma ter padrão disbiótico, apresenta uma menor diversidade bacteriana e menor proporção de *Feacalibacterium prausnitzii* (pertencente ao filo *Firmicutes*), bactéria comensal associada principalmente a produção de energia e metabólitos anti-inflamatórios, e maior abundância de *Escherichia coli* (pertencente ao filo *Proteobacteria*); esse perfil bacteriano pode aumentar a permeabilidade intestinal (CUCINOTTA; ROMANO; DIPASQUALE, 2021).

O paciente adoecido possui déficits nutricionais relacionados à redução da ingestão oral de alimentos, por causa das náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Assim como, uma má absorção de nutrientes gerada pela integridade da mucosa epitelial prejudicada e que leva também a uma perda crônica de sangue e proteínas no lúmen intestinal, fatores relacionados a processos cirúrgicos ou efeitos colaterais ligados ao tratamento (BALESTRIERI et al., 2020).

Ocorre um aumento de algumas demandas nutricionais devido a inflamação na fase ativa da doença, por exemplo segundo a Diretriz da ESPEN (2020), o aporte de proteína deve ficar entre 1,2 e 1,5 g/Kg/dia. No entanto, segundo o estudo de Vera Peters et al. (2020), que fez a análise comparativa com base em um Questionário de Frequência Alimentar da ingestão de portadores de DII com grupo controle saudável, constatou que o consumo de proteínas por parte dos pacientes em doença ativa é diminuído, ficando em torno de 0,89 g/Kg/dia.

Como consequência dos agravos, ocorrem resultados clínicos ruins, dentre eles: fadiga, má qualidade de vida relacionada à saúde, infecção, má cicatrização de feridas, aumento da mortalidade, deficiências de minerais e vitaminas, além da desnutrição (FITZPATRICK et al., 2022).

A maior prevalência de desnutrição proteico-energética e de nutrientes específicos é na DC em comparação à RCU, provavelmente porque pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal e, principalmente, o intestino delgado, diferentemente da RCU que afeta a região do cólon (Diretrizes ESPEN, 2020). A desnutrição tem prevalência de 20% a 85% entre pacientes com DII (BALESTRIERI et al., 2020). Em crianças, a desnutrição representa aproximadamente 60% dos

recém-diagnosticados com DC e 35% dos com RCU (CUCINOTTA; ROMANO; DIPASQUALE, 2021).

Crianças desnutridas apresentam comprometimento no peso e crescimento linear, que podem levar a baixa estatura na fase adulta; associada a redução de massa óssea e atraso no desenvolvimento puberal. Até 2/3 dos pacientes com DC tem peso prejudicado no diagnóstico e até 1/3 tem altura prejudicada (WONG; ISAAC; WINE, 2021).

Existem ainda as deficiências de micronutrientes, como o ferro, que leva a anemia, além da absorção diminuída, pode ser sobreposta a anemia de doenças crônicas. O cálcio também tem seus níveis diminuídos, possivelmente pelas dietas restritivas que excluem o leite e produtos lácteos. Essas deficiências somam-se a outras, como a de selênio, magnésio, zinco, e vitaminas B12, ácido fólico, A, D e K (BALESTRIERI et al., 2020)

Em contrapartida, a obesidade também está associada as DII, comumente o paciente obeso apresenta modificações na microbiota intestinal e ampla inflamação, o que pode tornar o indivíduo mais predisposto a desenvolver a patologia (CASTRO et al., 2021). Na última década, a prevalência de obesos com DII pode estar entre 10% e 40%, contrastando com os quase 2% na década de 1970 (SWANSONA; HSRPERB; ZISMANA, 2018)

Além das manifestações sistêmicas, a DC também influencia negativamente com vários problemas de ordem psicossocial, pois o paciente acometido costuma apresentar comportamento depressivo, faltar ao trabalho e escola, ter baixa autoestima, dificuldades de socialização, por vezes, alteração da imagem corporal e problemas com a alimentação (FITZPATRICK et al., 2022).

Com o curso da doença, é comum as restrições alimentares que foram autoimpostas baseadas em crenças com o objetivo de evitar sintomas, que acabam diminuindo ainda mais a ingestão alimentar (LIN; MICIC, 2021), a evasão nutricional entre os pacientes é de aproximadamente 72% a 85% que admite evitar alimentos específicos para controlar os sintomas (MARSH et al., 2019). E sabe-se que dietas restritivas estão associadas a ansiedade, depressão e estresse; há um risco entre os pacientes com DII de transtornos alimentares 30% maior do que na população geral (FITZPATRICK et al., 2022).

O uso crônico da terapia medicamentosa utilizada no tratamento pode ocasionar efeitos indesejados, os glicocorticoides por exemplo podem reduzir a

absorção de cálcio, zinco e fósforo e levar a osteoporose. O tratamento a longo prazo com metotrexato e sulfassalazina podem estar associados com a anemia por deficiência de ácido fólico, pois apresentam efeito antagônicos (BALESTRIERI et al., 2020).

Com a piora clínica, muitas vezes o paciente precisa passar por um processo cirúrgico, que pode resultar em diminuição da digestão e absorção de nutrientes, causando diarreias aquosas; além de afetar a absorção de ácidos biliares resultando em esteatorreias, que é a presença excessiva de gordura nas fezes (BALESTRIERI et al., 2020).

4.2 AS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NA DOENÇA DE CROHN

Alguns estudos investigaram o impacto de mudanças alimentares, consequências da industrialização de alimentos e o aumento da incidência das DII. Esses estudos forneceram justificativa para ampliar as pesquisas sobre o papel da nutrição como terapia potencial para induzir ou manter a remissão da doença (VERBURGT et al., 2021).

Já em 1973, Voith et al., relataram que ao induzir pacientes com DII a terapia nutricional enteral elementar ocorreu uma melhora do estado nutricional e, ocasionalmente, foi notado que as indicações de cirurgia desapareceram durante o período de melhora nutricional, o que levou a necessidade de ampliar as pesquisas para explicar por que esse fato ocorreu.

Atualmente, sabe-se que a dieta pode ser mais do que um meio de conseguir nutrição, pode ser um instrumento terapêutico, ela é prazer, faz parte de interações sociais como tradições religiosas e culturais. Quando erradamente empregada pode piorar a evolução clínica, todavia quando devidamente empregada pode melhorar prognóstico, além de promover bem-estar (FITZPATRICK et al., 2022).

Por muito tempo, investigou-se as dietas de exclusão para atingir a remissão da DC ativa, entretanto não resultou em melhora da inflamação, apesar de notória melhora dos sintomas (Diretrizes ESPEN, 2020).

Entre as dietas de exclusão investigadas para a DC está a dieta pobre em Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols (FODMAP), ou simplesmente, pobre em Oligossacarídeos, Dissacarídeos,

Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis, principalmente recomendada para a síndrome do intestino irritável (SII). Essa ideia de intervenção se deve as semelhanças sintomatológicas entre a SII e a DC, além de uma proporção de pacientes com DC também ser diagnosticada com a SII, no entanto a intervenção não mostrou mudança na atividade inflamatória da mucosa intestinal (GKIKAS et al., 2020).

Segundo as diretrizes da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) (RAINE et al., 2021) e ESPEN (2020), a TNE na forma de Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) está estabelecida como prática terapêutica pediátrica que induz a remissão de aproximadamente 80% dos pacientes, no entanto essa prática possui aceitabilidade limitada no uso prolongado. Estuda-se a Nutrição Enteral Parcial (NEP) com resultados promissores se associada a uma dieta de exclusão, no entanto são necessárias mais pesquisas para analisar seu papel na remissão da DC.

4.2.1 Nutrição Enteral Exclusiva (NEE)

A NEE pode ser considerada em todos os pacientes com DC ativa aguda, como primeira escolha naqueles com alto risco de terapia alternativa, como esteroides (Diretrizes ESPEN, 2020), principalmente crianças nas quais os esteroides podem afetar o crescimento. Em adultos, os estudos são limitados não ficando claro se é devido à baixa adesão a terapia, maior tempo de duração da doença ou exposições anteriores a medicamentos, entretanto alguns apresentam resultados positivos (CARO et al., 2019).

Essa terapia baseia-se na administração de uma fórmula nutricional líquida por 4 a 12 semanas, por via oral ou sonda nasogástrica (WARK et al., 2021), embora a via oral deva ser preferencialmente escolhida. Apesar da ausência de evidências sobre o tempo de duração da NEE, as diretrizes recomendam um mínimo de 6 semanas, pois mesmo que ocorra melhora dos sintomas em aproximadamente 3 semanas, a cicatrização da mucosa demora algumas semanas para ocorrer; só nesse momento os alimentos sólidos são gradativamente reintroduzidos até que a ingestão normal seja alcançada (CUCINOTTA; ROMANO; DIPASQUALE, 2021).

Os principais tipos de fórmulas de NEE são as elementares, semielementares e poliméricas; podem diferir quanto a composição, tamanho e estrutura de proteínas e gorduras (VERBURGT et al., 2021). A fórmula enteral utilizada pode ser

preferencialmente a polimérica, pois nenhuma demonstrou ser superior e apresentam resultados muito semelhantes de remissão. Sendo assim, analisando suas propriedades nutricionais, melhor palatabilidade, maior tolerância e menor preço tornam a mais comumente utilizada (CUCINOTTA; ROMANO; DIPASQUALE, 2021; Diretrizes ESPEN, 2020).

É prevalente uma deficiência de lactase em pacientes com DC proximal, isso justifica uma dieta com restrição de lactose. E em pacientes com estenose de intestino é convencional recomendar uma dieta com baixo teor de fibras insolúveis, mas não há dados completos para apoiar essa abordagem aparentemente lógica (Diretrizes ESPEN, 2020).

Quando comparada a imunossupressores e antibióticos, apesar de esses fornecerem benefícios, grande parte dos pacientes não mantém a remissão sem terapia de manutenção. Soma-se a isso, uma alta taxa de pacientes que não tem uma resposta primária ou perda de resposta aos imunossupressores, o que leva a necessidade de busca por terapias eficazes (VERBURGT et al., 2021).

Segundo Bénédicte Pigneur et al. (2019), em um estudo randomizado que analisou crianças e adolescentes com DC ativa e comparou o uso de corticosteroides e NEE, concluiu que tanto os corticosteroides, quanto a NEE induziram a remissão, entretanto os pacientes que usaram NEE apresentaram maior taxa de cicatrização da mucosa que foi associada a uma mudança na composição da microbiota intestinal.

A terapia com NEE requer elevada motivação dos pacientes, pois existe uma dificuldade na aceitação a longo prazo devido a monotonia alimentar ou palatabilidade das fórmulas e uma consequente constante fuga do protocolo nutricional, às vezes, se faz necessário o uso de sonda nasogástrica, em função disso há uma diminuição da qualidade de vida. Ademais, essa terapia também possui custo elevado, o que torna a dieta inviável para muitos (MATUSZCZYK; KIERKUS, 2021).

4.2.2 Nutrição Enteral Parcial (NEP)

Os estudos que avaliaram NEP tiveram ingestão calórica entre 10% e 90% de fórmula e mostraram melhora dos sintomas da DC, embora esses sejam aspectos importantes que contribuem para a saúde do paciente, nem sempre refletem em redução da inflamação e melhora da cicatrização da mucosa. No entanto, a taxa de

adesão a NEP ainda é baixa, o que parcialmente justificaria a falta de efeito de alguns estudos (VERBURGT et al., 2021).

A NEP associada a uma dieta irrestrita não se mostrou uma boa escolha no tratamento, pois aparentemente é menos eficaz para a obtenção de remissão clínica que NEE ou medicamentos. Outras estratégias, como por exemplo a combinação de NEP e dietas de exclusão específicas parecem surtir melhor efeito (CUCINOTTA; ROMANO; DIPASQUALE, 2021).

4.2.3 Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC)

A DEDC foi pensada com o objetivo de proporcionar maior qualidade de vida aos pacientes que estavam em fase ativa da DC, seu manejo é geralmente composto por fases que consistem em ingestão de alimentos integrais com a exclusão de componentes dietéticos associada ao uso de NEP, embora existam estudos com DEDC isolada. O principal mecanismo de ação é limitar a exposição a fatores que possuem efeitos deletérios sobre a doença (FITZPATRICK et al., 2022).

Dentre os alimentos excluídos ou com exposição controlada na DEDC estão os produtos ricos em gordura animal; produtos ricos em taurina, aminoácido encontrado em carnes, peixes, miúdos e embutidos; laticínios que contêm bactérias redutoras de sulfato; alimentos que possuem trigo pois ele apresenta inibidores de amilase e tripsina, além de glúten; produtos com fibras lipossolúveis; álcool e leveduras (MATUSZCZYK; KIERKUS, 2021).

Alguns aditivos alimentares devem ser excluídos por completo, (carboximetilcelulose, polissorbato 80) presentes em molhos, pastas, produtos lácteos, etc; carragenanas presentes em laticínios, embutidos, queijos, etc; maltodextrinas presentes em suplementos, cereais matinais, etc; sulfitos presentes em frutas secas, vinhos, legumes processados; dióxido de titânio presente em gomas de mascar, pasta de tahine (MATUSZCZYK; KIERKUS, 2021).

A primeira fase da DEDC exige maiores restrições e exclusão de alimentos, por isso necessita de um suporte de 50% do valor energético diário da NEP e tem duração de 6 semanas. A segunda fase dura um tempo médio de 6 semanas também, mas seus cuidados devem perdurar até que a remissão clínica seja atestada, nessa fase

inicia uma reintrodução alimentar gradativa e a recomendação de fórmulas líquidas suplementares é de 25% da demanda (VERBURGT et al., 2021).

Nas duas primeiras fases, existem alimentos obrigatórios, que devem ser consumidos diariamente, e alguns que são neutros, que não precisam ser comidos todos os dias, mas devem ser consumidos. Os obrigatórios são: frango, ovos, batata, banana, maçã (MATUSZCZYK; KIERKUS, 2021). Por fim, os alimentos neutros estão representados no Quadro 1:

Quadro 1 - Alimentos neutros para as duas primeiras fases da DEDC (continua)

Grupo de Alimento	Alimentos
Cereais e pseudocereais	- Arroz branco, farinha de arroz e massa de arroz (em quantidades ilimitadas), - quinoa (em quantidades ilimitadas) - aveia — ½ xícara 1 a 2 vezes por semana (pode ser usada para fazer biscoitos de aveia ou aveia) - uma fatia de grão integral pão/dia (sem fermento)
Carnes, peixes e ovos	- Uma porção de peixe branco magro uma vez por semana. - Carne magra fresca, pode ser consumida uma vez por semana em vez de peito de frango - Uma porção de atum em óleo de canola ou azeite uma vez por semana
Verduras	- Espinafre fresco (uma chávena uma vez por dia) - folhas de alface (3 por dia)
Leguminosas	(lentilhas, grão de bico, feijão, ervilha) ½ xícara de sementes secas por dia)
Tubérculos e raízes	- Batata doce (½ pode substituir 1 batata, uma vez ao dia) - 1 cenoura jovem
Oleaginosas	- Amêndoas ou nozes (sem sal, torradas, não processadas) 8 peças por dia
Frutos	- 2 tomates ou 6 tomates cereja - 2 pepinos descascados - Nas semanas 7-9, 1 pera, pêssago ou kiwi/dia pode ser consumido - em vez de uma porção de morangos - A partir da semana 10, outras frutas podem ser introduzidas que contêm mais fibra, mas em quantidades limitadas, ou seja, ½ xícara de manga, cubos de abacaxi ou fatias de laranja (exceto maracujá, romã, cacto, caqui) - Abacate (1 por dia; máx. ½/refeição) - Morangos (vários por dia) - Uma fatia de melão
Gorduras	- Azeite ou óleo de canola
Açúcar e doces	- Mel (3 colheres de chá por dia) ou açúcar (4 colheres de chá por dia)

Quadro 1 - Alimentos neutros para as duas primeiras fases da DEDC

Grupo de Alimento	Alimentos
Líquidos	- água (pode-se adicionar fatias de limão, lima, laranja ou folhas de hortelã a gosto) - chás de ervas (de preferência de folhas frescas) - 1 copo de suco de laranja espremido na hora
Especiarias	- Sal, pimenta, páprica, canela, cominho, açafrão - ervas frescas, por exemplo: hortelã, orégano, coentro, alecrim, sálvia, manjeriço, tomilho, salsa - outras especiarias: cebola, alho, gengibre

Fonte: Matuszczyk, M.; Kierkus, J. (Adaptado, 2021)

Na terceira fase, deve ser feita a manutenção da remissão clínica, com cuidados nutricionais por pelo menos 9 meses. Nessa etapa, 5 dias na semana o indivíduo deve consumir alimentos permitidos na fase dois, acrescido de: iogurte natural, cortes de frango sem retirada a pele e os miúdos, todos os vegetais, pão integral sem fermento, todas as frutas, com exceção de maracujá, caqui e romã, e uma xícara de café caso não seja instantâneo ou chá; nesses dias é fundamental que continue a suplementação com fórmula. Nos outros 2 dias consecutivos é liberado que o paciente consuma alimentos não permitidos, desde que os ultraprocessados sejam evitados (MATUSZCZYK; KIERKUS, 2021).

4.2.4 Dieta baseada em alimentos comuns que recria a NEE

O mais recente protocolo de terapia nutricional foi desenvolvido por Svolos et al. (2019), chamada de CD-TREAT que é uma dieta baseada em alimentos comuns que recria a NEE, ela é personalizada e assim seria mais aceitável e acessível para os pacientes, porém ainda não se pode atestar eficácia, pois necessita de mais pesquisas. A dieta tem composição semelhante a fórmula Modulen® (Nestle, Vevey, Suíça) e exclui glúten, lactose e álcool.

A maltodextrina presente nas fórmulas, foi substituída por alimentos ricos em amido e pobres em fibras. Como aproximadamente 10% do amido alimentar resiste à digestão e, assim, atinge o intestino grosso, é provável que isso influencie na microbiota intestinal de maneira diferente das fórmulas de NEE (SVOLOS et al., 2019).

4.3 MECANISMOS POTENCIAIS DE AÇÃO DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS

Os mecanismos de ação das intervenções nutricionais ainda são incertos, apesar dos avanços em pesquisas. Por enquanto, existem três principais teorias que buscam justificar os mecanismos de ação, são eles: a modulação inflamatória, função de barreira e a modificação da microbiota intestinal detectados após a terapia (VERBURGT et al., 2021)

4.3.1 Modulação inflamatória

Marcadores inflamatórios sistêmicos tem valores estabilizados com as terapias nutricionais, tais como: Proteína C Reativa (PCR), Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e Calprotectina Fecal, que é um complexo proteico expresso por neutrófilos especialmente durante as inflamações causadas por antígenos bacterianos e mediadores inflamatórios, em infecções virais geralmente tem suas concentrações mais baixas, porém elevadas quando comparadas a controle saudável (VERBURGT et al., 2021; JUKIC et al., 2021) .

Sabe-se que a NEE tem o efeito de reduzir diretamente as citocinas pró inflamatórias no intestino, como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), diminuindo o déficit estatual relacionado ao aumento circulante dessas citocinas nas DII (ASHTON; GAVIN; BEATTIE, 2018). A NEE foi capaz de regular negativamente a expressão de genes de citocinas da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), fator de transcrição envolvido no controle de diversos genes ligados a resposta inflamatória; elementos como a glutamina e arginina poderiam agir bloqueando a fosforilação da cascata de sinalização (CARO, S. D. et al., 2019).

A terapia nutricional pode também aumentar a concentração de citocinas anti-inflamatórias, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), essa citocina regula as células T reguladoras, que agem para impedir que as células imunes continuem indefinidamente a exercer sua função imunológica em situações específicas. O TGF- β 2 foi adicionado em algumas fórmulas de nutrição enteral (VERBURGT et al., 2021).

4.3.2 Função de barreira

O efeito da dieta na permeabilidade intestinal e integridade da camada de muco tem sido explorado, alguns componentes da dieta podem afetar a função de muco, como por exemplo: o trigo, aditivos alimentares, especialmente os emulsificantes, e ácidos graxos (ASHTON; GAVIN; BEATTIE, 2018).

Contraditoriamente, Michael Logan et al. (2020) ao analisar a composição de 61 fórmulas exclusivas de nutrição sem lactose, sem glúten e 82% não continha fibra, usadas no manejo da DC ativa, constataram a presença de muitos ingredientes que supostamente prejudicariam a função de barreira, como por exemplo os aditivos alimentares: dióxido de titânio, maltodextrina, carragenina, carboximetilcelulose e polissorbato 80.

4.3.3 Microbiota intestinal

Em um indivíduo saudável, cerca de 90% das bactérias intestinais são dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Entretanto, na disbiose associada à DC ocorre uma redução do filo *Firmicutes* e um aumento do filo *Proteobacteria*, assim como uma redução na diversidade bacteriana (VERBURGT et al., 2021). Em seu estudo, Tobias Schwerd et al. (2016) analisaram amostras fecais de crianças com DC e notaram mudanças nas bactérias intestinais após 2 semanas de NEE, ocorreu uma redução de bactérias do filo *Bacteroidetes* e há um aumento do filo *Firmicutes*. Já Arie Levine et al. (2019), constataram que as *Proteobacterias* reduzem a quantidade após 6 semanas de NEE ou DEDC associada NEP.

A NEE diminui ainda mais a diversidade microbiana, assim como a densidade bacteriana, ocasionada possivelmente pela redução de substratos utilizados na alimentação destas (ASHTON; GAVIN; BEATTIE, 2018); a diminuição da diversidade microbiana afasta-se do padrão dos controles saudáveis, no entanto a diversidade reverte com o retorno da dieta livre (VERBURGT et al., 2021; GREEN et al., 2019).

5 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa incluindo informações de estudos sobre intervenções nutricionais e remissão da DC. A revisão foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica em periódicos científicos indexados nas bases de dados importantes na área da saúde como SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: inflammatory bowel disease (doença inflamatória intestinal), Crohn's disease (doença de crohn), enteral nutrition (nutrição enteral), nutritional therapy (terapia nutricional).

Foram incluídos nesta pesquisa artigos originais envolvendo intervenções nutricionais baseadas na NEE, NEP e dieta de exclusão em indivíduos com DC, em amostra de qualquer faixa etária, ambos os sexos, disponíveis on-line, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2006 e 2021.

Foram excluídos os estudos que comparavam intervenções nutricionais com a corticoterapia.

A seleção dos artigos encontrados partiu da leitura prévia dos títulos dos artigos, seguida da leitura de seus respectivos resumos. A partir dos resumos foram selecionados os artigos que atendiam aos critérios de inclusão.

Para coleta de dados foram extraídas dos artigos as seguintes informações: autor e ano de publicação, objetivo, desenho de estudo e amostra, intervenção e conclusão. Essas informações foram analisadas e organizadas de maneira resumida e apresentadas como resultados do estudo em um quadro. Por fim, a apresentação da discussão dos dados obtidos foi realizada de forma descritiva.

6 RESULTADOS

Foram selecionados inicialmente 22 artigos, e remanesceram 14 estudos. Desses, a maioria envolvendo população pediátrica (n=7), adulta (n=5) e ambas, pediátrica e adulta (n=2). Os estudos foram sequenciados de acordo com a temática foco: NEE, NEP associada a dieta livre, DEDC e DC-TREAT, por vezes, mais de uma intervenção nutricional foi abordada; conforme demonstrado no Quadro 2.

A avaliação do estado da doença foi atestada nos artigos por meio de marcadores inflamatórios bioquímicos como PCR, VHS e calprotectina fecal, assim como exames endoscópicos. Entretanto, majoritariamente, a avaliação era feita com a aplicação de escores validados como o Índice de Atividade da Doença de Crohn, utilizado na população adulta e que é baseado principalmente nos sintomas da doença; Índice de Atividade da Doença de Crohn Pediátrica, validado para população infantil e que dá menos ênfase aos sintomas relatados subjetivamente, no entanto dá maior ênfase aos parâmetros laboratoriais e comprometimento do crescimento linear; e o Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn que é um sistema de pontuação dos exames endoscópicos (OTLEY et al., 1999; GAJENDRAN et al., 2019).

Quadro 2 - Descrição dos estudos incluídos na revisão de literatura, de acordo com autor e ano de publicação, objetivo, desenho de estudo e amostra, intervenção e conclusão.

Estudo	Objetivo	Desenho de Estudo e Amostra	Intervenção	Conclusão
BUCHA NAN et al. 2009	Descrever a experiência no tratamento da DC com um curso de 8 semanas de NEE primária.	Estudo prospectivo com crianças com DC e com idade mediana de 12,12 anos para início do tratamento (n = 110). Nenhuma restrição específica foi feita sobre terapias médicas concomitantes.	Todos os pacientes iniciaram NEE com o objetivo de completar 8 semanas; quem não conseguiu completar a alimentação por via oral foi alimentado por sonda nasogástrica. Fórmulas utilizadas foram: Modulen® ou Elemental O28 extra SHS® (SHS internacional, Liverpool, Reino Unido), esta foi usado em pacientes com intolerância à proteína do leite de vaca coexistente.	A NEE além de alcançar uma alta taxa de remissão e redução dos marcadores inflamatórios, também houve melhorias significativas no peso e nos escores Z do IMC. Os resultados também indicam que não houve variação significativa na resposta ao tratamento com base no fenótipo da doença. Cinquenta e sete (51,8%) foram alimentados por via oral, enquanto 53 (48,2%) foram alimentados por sonda. Oitenta e oito (80%) alcançaram remissão.
YANGA et al., 2017	Investigar a eficácia da NEE na indução da remissão da DC ativa do adulto complicada com fístula intestinal/abscesso abdominal ou estenose inflamatória	Estudo prospectivo e observacional com adultos com 18 a 60 anos, portadores da DC com fístula intestinal/abscesso abdominal ou estenose inflamatória intestinal (n = 41). Medicamentos como anti-inflamatórios foram	A NEE foi prescrita por 12 semanas por sonda nasogástrica. Os pacientes com abscesso receberam tratamento antibiótico. Não informa qual fórmula foi utilizada.	A NEE é eficaz na indução de remissão clínica precoce, cicatrização da mucosa, promoção do fechamento da fístula e redução do tamanho do abscesso em pacientes adultos com DC com complicações. Um total de 80,5% dos pacientes alcançou remissão clínica após 12 semanas.

	intestinal.	proibidos.		
SHARM A et al., 2021	Relatar o resultado da NEE em pacientes adultos com DC.	Análise retrospectiva com pacientes adultos com média de idade de 34 ± 16 anos e DC ativa (n = 35). Não houve restrição aos que faziam uso de terapia medicamentosa concomitante.	Apenas 31 pacientes foram incluídos para análise final, pois 4 pacientes interromperam a terapia na primeira semana; 23 pacientes com dieta semi-elementar e 8 iniciaram com dieta polimérica. A terapia teve duração média de 4 semanas (variação de 2-6 semanas). Fórmulas utilizadas foram: semi-elementar (Peptamen®; Nestlé Health Science) ou polimérica (Fresubin®; Fresenius Kabi Índia).	A NEE é uma opção eficaz para pacientes com DC ativa, foi efetiva em induzir resposta clínica. As taxas de resposta em 8 semanas com dieta polimérica e semi-elementar foram de 75% e 82,6%, respectivamente.
JOHNS ON et al., 2006	Comparar NEP com NEE convencional na DC ativa.	Estudo controlado randomizado com crianças com DC ativa (n = 50).	As crianças foram designadas para receber NEP em 50% de fórmula associada a dieta oral irrestrita (n = 26) ou NEE em 100% (n = 24) de sua necessidade energética como fórmula elementar por 6 semanas. Fórmula utilizada foi: Elemental O28 Extra®.	A adesão da NEP foi mais aceitável do que NEE, entretanto NEE suprime a inflamação na DC ativa, mas a NEP não. A taxa de remissão com NEP (15%) foi menor do que com NEE (42%).

LEE et al., 2015	Avaliar o impacto da terapia NEE, NEP e terapia anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), medicamento que bloqueia o TNF- α (infliximabe ou adalimumabe), na composição da microbiota intestinal, avaliar os resultados clínicos, cicatrização da mucosa e qualidade de vida.	Estudo de coorte observacional com crianças ou adultos jovens com menos de 22 anos (n= 90).	Os pacientes receberam NEP uma média de $47,0\% \pm 13,5\%$ da necessidade energética na forma de fórmula associada a dieta irrestrita (n = 16), NEE (n = 22) ou anti-TNF (n = 52) para a DC, por 8 semanas. Fórmulas utilizadas foram: Modulen® ou Osmolite®.	Embora a NEP tenha melhorado os sintomas clínicos, a NEE e o anti-TNF foram mais eficazes para diminuir a inflamação da mucosa e melhorar aspectos específicos da qualidade de vida. A resposta clínica foi alcançada em 64% com NEP, 88% NEE e 84% anti-TNF.
YAMAMOTO et al., 2013	Investigar o efeito a longo prazo da NEP como terapia de manutenção em pacientes com DC após cirurgia.	Estudo prospectivo de cinco anos com grupo controle, realizado com pacientes com idade entre 15 e 75 anos submetidos à ressecção de DC ileal ou ileocólica (n = 40). Os critérios de exclusão foram: pacientes com DC colônica isolada, pacientes que utilizaram drogas imunossupressoras,	Após a cirurgia, 20 pacientes receberam infusão contínua de dieta elementar durante a noite (50% das necessidades calóricas) e dieta com baixo teor de gordura durante o dia e outros 20 pacientes não receberam terapia nutricional, nem restrição alimentar (grupo controle). Todos os pacientes foram acompanhados por 5 anos após a operação. Fórmulas utilizadas foram:	Os resultados deste estudo sugerem que a terapia com NEP reduz a incidência de recorrência de DC pós-operatória, se comparado a controle que não fez nenhuma terapia de manutenção. Dois pacientes (10%) no grupo nutrição enteral e nove pacientes (45%) no grupo controle desenvolveram recorrência necessitando de terapia com infliximabe. Um paciente (5%) no

		podendo somente mesalassina.	Eleental®, (Ajinomoto, Tóquio).	grupo nutrição enteral e cinco pacientes (25%) no grupo controle necessitaram de reoperação por recorrência.
WALL; GEARRY; DAY, 2018	Avaliar o impacto de dois diferentes regimes de nutrição enteral nos sintomas da doença, nutrição e marcadores inflamatórios em adultos jovens com DC ativa.	Estudo piloto prospectivo não randomizado com adultos de 16 a 40 anos com DC ativa (n = 38). Os pacientes foram excluídos do estudo se tivessem doença colônica isolada, doença psicológica ativa ou tivessem feito uso de corticosteroides na última quinzena. O uso de outros medicamentos para DC não limitou a elegibilidade só excluiu se estivesse em dose crescente.	Em 8 semanas, Vinte e cinco pacientes usaram 2 semanas de NEE seguida de 6 semanas de NEE e treze usaram 2 semanas de NEE seguida de 6 semanas de NEP com dieta usual (jantar ou almoço sólido). Na reintrodução de alimentos habituais, reduziu-se a ingestão de NE por um período de 3 dia. Fórmulas utilizadas foram: Ensure Plus®, (Abbott Laboratories, Holanda).	Duas semanas de NEE melhoraram significativamente os sintomas da doença, nutrição e marcadores inflamatórios. O tratamento posterior com NEE ou NEP manteve as melhorias iniciais.
LOGAN et al., 2019	Determinar alterações de curto e médio prazo na calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal, durante a reintrodução	Estudo de coorte prospectivo com crianças com DC com idade média de 13,4 (n = 66). Foram excluídos os pacientes que receberam antibióticos no mês anterior.	Foram acompanhadas durante a NEE com fórmula polimérica por 8 semanas e durante a reintrodução alimentar com dieta habitual livre associada a 20%-25% das necessidades em NEP. Fórmula utilizada foi: Modulen®.	O efeito da NEE na calprotectina fecal é diminuído precocemente durante a reintrodução alimentar. A manutenção da nutrição enteral em ~18% da ingestão de energia está associada a uma menor calprotectina fecal na fase inicial da reintrodução alimentar, mas

	alimentar, após a indução da remissão com NEE, e explorar a eficácia da NEP para influenciar essas alterações.			perde a eficácia a longo prazo. Ao total, 41 pacientes (62%) alcançaram remissão clínica.
BONEH et al., 2017	Relatar o uso de estratégias dietéticas usando nutrição enteral juntamente com a DEDC para perda de resposta para infliximabe ou adalimumabe (anti-TNF- α que agem em doenças inflamatórias crônicas).	Estudo de coorte retrospectivo com pacientes com perda de resposta a algum anti-TNF apesar do aumento da dose ou terapia combinada (n = 21), idade média de 22,1 $\pm$ 8,9 anos, sendo 11 adultos e 10 crianças. Foram excluídos deste estudo se tivessem recebido qualquer nova medicação para indução de remissão; no entanto, imunomoduladores de manutenção poderiam ser continuados se eles estivessem em terapia por pelo menos 12 semanas sem nenhuma mudança na dose.	Foram tratados por uma fórmula polimérica por 12 semanas. Sendo doze pacientes com DEDC associada a NEP, quatro pacientes alimentando-se somente da DEDC e cinco pacientes pediátricos com crises graves receberam 14 dias de NEE seguido de NEP + DEDC. Fórmulas utilizadas foram: Modulen®, Pediasure® ou Osmolite® (esta poderia ser escolhida se o paciente fosse hospitalizado).	A terapia dietética baseada em DEDC com ou sem NEP ou um curso muito curto de NEE pode restaurar a remissão em pacientes que falharam nas terapias medicamentosas. DEDC foi capaz de obter remissão completa em 7/12 (58%) dos que consumiram associada a NEP, 3/5 (60%) dos que tiveram complicação grave com necessidade de NEE por 2 semanas, seguida de DEDC associada a NEP e 3/4 (75%) dos que consumiram somente DEDC sem fórmula suplementar.

SZCZU BEŁEK et al., 2021	Avaliar a efetividade da DEDC em induzir remissão em pacientes adultos.	Estudo observacional sem grupo controle com pacientes adultos com DC leve a grave (n=32). Pacientes usando 5-ASA, imunossuppressores ou tratamento biológico na fase de manutenção em que a resposta ao tratamento foi perdida. Em tratamento por mais de 8 semanas, em doses fixas, para excluir o efeito da modificação do tratamento para o desfecho da DEDC.	Tempo de estudo: 12 semanas. Pacientes avaliados na 6ª semana e 12ª semana. Terapia: DEDC + NEP. Fórmula utilizada foi: Modulen®.	Remissão clínica foi obtida em 76.7% dos pacientes após 6ª semana e em 82.1% após 12ª semana. A DEDC é uma terapia eficaz para induzir a remissão na população adulta com DC.
LEVINE et al., 2019	Comparar a NEE com a DEDC associada a NEP.	Ensaio clínico controlado randomizado com crianças de 4 a 18 anos com DC leve a moderada (n = 78). Critérios de exclusão foram: uso recente de esteroides, início recente ou ajuste de dose para imunomoduladores, uso de anti-TNF passado ou atual, doença colônica primária com envolvimento retal	Quarenta crianças foram designadas para receber DEDC mais 50% de NEP por 6 semanas, seguido de DEDC com 25% NEP, das semanas 7 a 12; Mais trinta e oito crianças receberam NEE por 6 semanas seguido de uma dieta livre com 25% de NEP das semanas 7 a 12. Fórmula utilizada foi: Modulen®.	A DEDC mais NEP foi melhor tolerado do que NEE em crianças com DC leve a moderada. Ambas as dietas foram eficazes na indução da remissão na semana 6. A combinação DEDC mais NEP induziu remissão sustentada em uma proporção significativamente maior de pacientes do que NEE e produziu alterações na microbiota fecal associadas à remissão. Na 12ª semana, 28 (75,6%) de 37

		significativo ou doença perianal ativa.		crianças que receberam DEDC mais NEP estavam em remissão livre de corticosteroides em comparação com 14 (45,1%) de 31 crianças que receberam NEE e depois NEP.
URLEP et al., 2020	Avaliar as taxas de remissão clínica e remissão endoscópica após um período de tratamento de 6 semanas com NEP e compará-las com aquelas obtidas pelo tratamento padrão de NEE em crianças com DC ativa.	Ensaio clínico não randomizado com crianças com DC ativa com idade mediana de 13,6 anos (n = 25). Critérios de exclusão doença perianal ativa ou doença extra intestinal, estenoses fixas ou obstrução do intestino delgado, alterações no tratamento de manutenção ou ter recebido esteroides no último 3 meses antes.	Os pacientes foram designados em grupo que fez NEE ou grupo NEP (75% de suas necessidades dietéticas de uma fórmula polimérica) mais uma refeição por dia de uma dieta anti-inflamatória que não difere significativamente da DEDC, ambos os experimentos tiveram duração de 6 semanas. Fórmula utilizada foi: Alicalm®, (Nutricia, Netherlands).	Os resultados sugerem que a NEP, permitindo uma refeição anti-inflamatória, pode ser tão eficaz quanto a NEE na indução de remissão clínica e endoscópica em crianças com DC ativa. Observou-se remissão clínica em 9 de 12 pacientes (75,0%) na NEP e em 9 de 13 (69,2%) pacientes no grupo NEE.
BONEH et al., 2021	Avaliar a taxa de resposta alcançada por duas terapias dietéticas diferentes na terceira semana e se essa taxa de resposta ou remissão foi preditiva da	Ensaio clínico randomizado com crianças com DC leve a moderada com idade entre 4 e 18 anos (n = 73). Foram excluídos os pacientes que faziam uso de esteroides, haviam iniciado ou	Receberam NEE (n = 34) ou o DEDC com 50% NEP (n = 39) por 6 semanas. Fórmula utilizada foi: Modulen®	Para pacientes pediátricos com DC ativa, as terapias dietéticas (DEDC e NEE) induzem uma resposta clínica rápida, com taxas de remissão de 61,5% (24 pacientes) para DEDC e 64,7 % (22 pacientes) para NEE, já na semana 3. A identificação de

	remissão na sexta semana.	alterado a dose de um imunomodulador nas últimas 8 semanas, ou com doença isolada do intestino grosso com envolvimento extenso do cólon esquerdo também foram excluídos.		pacientes com e sem resposta rápida à dieta pode ajudar a identificar aqueles que, com a adesão, estarão em remissão clínica na 6ª semana da dieta.
SVOLOS et al., 2019	Avaliar os efeitos de uma dieta personalizada (CD-TREAT) com composição semelhante à NEE, na microbiota intestinal, inflamação e resposta clínica em um modelo de rato, adultos saudáveis e crianças com DC ativa (mas para a presente revisão será explorada somente pesquisa em crianças com DC).	Ensaio aberto com crianças com 6 a 15 anos de idade diagnosticadas com DC recidivante (n = 5). Os critérios de exclusão foram o uso de antibióticos em 1 mês; mudança no tipo ou dose de terapia de DC em 3 meses ou 1 mês, respectivamente; alergia alimentares incompatíveis com dieta.	As crianças foram tratadas exclusivamente com CD-TREAT por 8 semanas. O CD-TREAT é uma dieta que recria a NEE pela exclusão de certos componentes dietéticos (glúten, lactose e álcool). Dieta que continha macronutrientes, vitaminas, minerais e fibras o mais próximo possível usando alimentos comuns.	CD TREAT replica as alterações da NEE na microbiota, diminui a inflamação intestinal, é bem tolerada e potencialmente eficaz em pacientes com DC ativa. A eficácia do CD-TREAT em pacientes com DC ativa requer replicação em grandes ensaios clínicos.

Fonte: O autor (2022).

7 DISCUSSÃO

Diante do que foi encontrado nos artigos, foi possível observar que a NEE é bem efetiva na remissão da DC ativa na pediatria e com resultados promissores em pacientes adultos, entretanto existem ainda muitas limitações na continuidade do manejo da prática cotidiana. Em função disso, a DEDC foi pensada com o objetivo de ampliar a adesão do paciente ao tratamento e esta tem mostrado resultados positivos, principalmente se associada a NEP.

Buchanan et al. (2009), contrapuseram as opiniões de que pacientes com doença no cólon respondem melhor à nutrição enteral se o íleo também estiver envolvido. Em seu estudo, não houve diferença significativa nas taxas de remissão para qualquer dos locais de doença, entretanto eles reconhecem que a doença colônica isolada é um fenótipo raro na DC pediátrica, assim, o grupo de pacientes estudado foi pequeno, devendo seus resultados serem analisados com cautela e necessitando mais pesquisas.

A NEE no manejo de adultos com DC, tem estudos emergentes, como o de Yanga et al. (2017) que demonstraram taxa de remissão de 80,5%, porcentagem similar as taxas encontradas em crianças. Sharma et al. (2021) também viram que a NEE é um bom agente na remissão, entretanto os autores reconhecem que utilizaram uma pequena amostra final de 31 pacientes, dos quais, apenas 11 (35,5%) utilizaram somente NEE e os resultados de eficácia podem ter sido afetados ou superestimados pela resposta ao medicamento.

A supressão da inflamação não foi atingida quando usada somente a NEP associada a dieta irrestrita e as possíveis justificativas seriam: porque o efeito anti-inflamatório pode ter sido perdido devido a ingestão continuada de alimentos contendo algum agente causador da inflamação/antígeno alimentar ou o fato de ter diminuído a quantidade de fórmula e o efeito biológico pode ter sido reduzido. No entanto, a primeira hipótese parece ser a melhor justificativa, pois não existiu resultado intermediário para os marcadores inflamatórios sanguíneos, visto que não houve alterações significativas na PCR, VHS, albumina, hemoglobina ou contagem de plaquetas (JOHNSON et al., 2006),

Houve um resultado similar encontrado por Lee et al. (2015), pois apesar da NEP associada a dieta irrestrita melhorar a qualidade de vida com valores

semelhantes aos encontrados na NEE e inferiores aos valores da terapia anti-TNF, nova geração de medicamentos biológicos utilizados para doenças inflamatórias crônicas; somente a NEE e a terapia anti-TNF foram capazes de gerar remissão clínica, mesmo que a terapia anti-TNF tenha permitido o consumo de alimentos considerados prejudiciais.

Em pacientes com DC, a reativação após cirurgia tem taxas de 17 a 55% em 5 anos. Na pesquisa de Takayuki Yamamoto et al. (2013), concluíram que após cirurgia de ressecção, a NEP fornecendo aproximadamente 50% das demandas nutricionais, associada a uma dieta com baixo teor de gordura, foi capaz de reduzir ou retardar a posterior necessidade de intervenção cirúrgica ou medicamentosa em pacientes com DC, quando comparado ao grupo controle, que não fez nenhuma terapia.

De acordo com Wall, Gearry e Day (2018), que avaliaram adultos em terapia NEE por 8 semanas ou 2 semanas de NEE seguida de 6 semanas de NEP associada a dieta usual (almoço ou jantar), constataram que não houve diferenças significativas na atividade da doença ou marcadores inflamatórios na oitava semana entre os dois grupos; contudo, os autores sugerem que o resultado similar seria devido ao uso por 2 semanas de NEE iniciais, mas a NEP conseguiria a manutenção da remissão.

Em contrapartida, o estudo de Logan et al. (2019), verificaram que após a remissão com NEE e posterior reintrodução alimentar habitual aliada a NEP com fornecimento de 20 a 25% das necessidades nutricionais com objetivo de ampliar o tempo de remissão, a calprotectina fecal, um marcador inflamatório intestinal, tem sua quantidade reduzida, no entanto após 17 dias da reintrodução alimentar habitual, há um aumento significativo em suas taxas, retornando a valores pré-tratamento em 52 dias. Assim, a NEP fornece um efeito de manutenção apenas de curta duração e, possivelmente, o efeito depende do volume e conteúdo calórico consumido pela NEP.

Ao analisar a DEDC, Boneh et al. (2017), verificaram que em grupo de pacientes com perda de resposta as terapias anti-TNF, parcela crescente entre os usuários do fármaco, o protocolo de DEDC foi capaz de obter remissão completa em 7/12 dos que consumiram associada a NEP, 3/5 dos que tiveram complicação grave com necessidade de NEE por 2 semanas, seguida de DEDC associada a NEP e 3/4 dos que consumiram somente DEDC sem fórmula suplementar. Dessa forma, a dieta pode ter atuado diretamente na remissão ou reduzindo a exposição a fatores que desencadeiam a inflamação, gerando assim um ambiente mais propício para o

medicamento agir, pois os imunomoduladores foram permitidos desde que estivessem em dose estável por pelo menos 12 semanas.

Szczubelek et al. (2021) também verificou a eficácia da DEDC em um estudo sem grupo controle, conseguindo uma boa taxa de remissão de 82,1% após 12 semanas de tratamento, onde a intervenção nutricional foi capaz de demonstrar melhora não apenas nos resultados dos exames laboratoriais, como também na qualidade de vida dos pacientes. E apesar da DEDC ser uma dieta de eliminação, não houve perda de peso significativa ou desnutrição.

A adesão ao protocolo e manutenção da remissão foi melhor no grupo DEDC mais NEP, que no grupo NEE seguida de NEP mais dieta usual irrestrita após 12 semanas, em um estudo feito por Arie Levine et al. (2019). A calprotectina fecal continuou a diminuir entre as semanas 6 e 12 no grupo DEDC mais NEP, por outro lado, começou a aumentar no grupo NEE quando iniciou dieta irrestrita a partir da semana 6. Além disso, embora haja uma diminuição em *Proteobacteria* para ambas as dietas, a NEP associada a dieta usual não foi capaz de manter as modificações microbiológicas atingidas com a NEE, em contraste com DEDC mais NEP que conseguiu.

Um trabalho desenvolvido por Darja Urlep et al. (2020) que comparou NEE com a NEP (fornecendo 75% das necessidades) aliada a uma dieta anti-inflamatória que não difere da DEDC, não observou diferença em relação as taxas de remissão endoscópica ou clínica, e concluiu que permitir no mínimo uma refeição por dia pode ajudar os pacientes a manter a adesão ao tratamento, mesmo que dure um longo período de tempo.

Segundo Rotem Sigall Boneh (2021), tanto NEE, quanto DEDC com NEP levam a uma redução da inflamação e uma rápida resposta clínica em 61/73 (83,5%), já na terceira semana; enquanto os 12 pacientes que não responderam na terceira semana, apenas três obtiveram remissão na sexta semana. Assim, a dieta desempenha um papel fundamental na inflamação dos pacientes que respondem a terapia nutricional, enquanto pode não ser o caso dos que não responderam ao tratamento mesmo que o tenham aderido. Dessa forma, pacientes que não respondem após as semanas 3 ou 4, provavelmente, farão a transição para outra terapia.

No experimento de Svolos et al. (2019) que investigou a viabilidade da dieta CD-TREAT, foi constatado previamente que em adultos saudáveis esta dieta produziu efeitos na microbiota muito semelhantes aos da NEE. Nos cinco pacientes pediátricos

adoecidos, a dieta foi capaz de gerar melhora clínica em quatro pacientes, ocorrendo remissão em três pacientes e um acabou abandonando a pesquisa por causa da exacerbação dos sintomas. Todos os pacientes tiveram calprotectina fecal aumentada no início da intervenção, entretanto diminuiu para 53% já na semana 4 e em apenas um paciente diminuiu para níveis normais (<50 mg/kg). Neste estudo, existem limitações quanto ao baixo número de pessoas avaliado e a não avaliação da microbiota também no modelo criança com DC.

8 CONCLUSÕES

No geral, pelos estudos analisados em população pediátrica e adulta, todas as intervenções (NEE, NEP e DEDC) tem impacto em induzir a remissão na DC. A NEE é utilizada como tratamento primário na remissão da DC, entretanto tem muitas limitações quanto a adesão a longo prazo. A NEP associada à dieta irrestrita tem resultados inferiores ou sem eficácia em relação à NEE. Por fim, a DEDC isolada ou quando associada à NEP tem mostrado bons resultados na remissão da DC, sendo melhor tolerada que a NEE.

Considerando-se os achados da presente revisão de literatura, a escolha da intervenção nutricional na DC, poderá depender da preferência do médico e paciente, pois não há uma intervenção nutricional padrão-ouro e todas as intervenções obtiveram resultados favoráveis quanto à remissão da doença.

REFERÊNCIAS

AFZAL, N. A. et al. Colonic Crohn's Disease in Children Does Not Respond Well to Treatment with Enteral Nutrition If the Ileum Is Not Involved. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 50, n. 8, p. 1471–1475, ago. 2005.

ASHTON, J. J.; GAVIN, J., BEATTIE, R. M. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. **Clinical Nutrition**, v.38, n. 1, p. 80-89, fev. 2019.

BALESTRIERI, P. et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 12, n. 2, jan. 2020.

BONEH, R. S. et al. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 10, p. 1205–1212, out. 2017.

BONEH, R. S. et al. Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease Clinical. **Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 4, abr. 2021.

BRUSCOLI, S.; FEBBO, M.; MIGLIORATI, G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. **Frontiers in Immunology**, jun. v. 3, n.12, jun. 2021.

BUCHANAN, E. et al. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 501-507, set. 2009.

CARDOZO, W.S., SOBRADO, C.W. In CARDOZO & SOBRADO. Doença inflamatória intestinal. 2ed. Barueri, SP: Manole, p 81-100, 2015.

CARO, S. D. et al. Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. **Nutrients**, v.11, n. 9, set. 2019.

CASTRO, M. M. et al. Role of diet and nutrition in inflammatory bowel disease. **World Journal of experimental**, v. 11, n. 1, jan. 2021.

CUCINOTTA, U.; ROMANO, C.; DIPASQUALE, V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 2, 2021.

Diretrizes ESPEN. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 2, p. 321-347, abr. 2017.

Diretrizes ESPEN. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 3, p. 632-653, mar. 2020.

FITZPATRICK, J. A. et al. Dietary management of adults with IBD – the emerging role of dietary therapy. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n.10, p. 652-669, out. 2022.

FUCILINI, L.M.P. et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. **Arq Gastroenterol**, v. 58 n.4, 2021.

GAJENDRAN, M. et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, n. 64, v. 2, p. 20-57, fev. 2018.

GBD 2017 INFLAMMATORY BOWEL DISEASE COLLABORATORS. The global, regional, and maternal burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990 – 2017: Study 2017. **Lancet Gastroenterol Hepatol**. v. 5, n. 1, p. 17-30, out. 2019.

GKIKAS, K. et al. Dietary Strategies for Maintenance of Clinical Remission in Inflammatory Bowel Diseases: Are We There Yet?. **Nutrients**, v. 12, n. 7, jul. 2020.

GONÇALVES J.L et al. Bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal.

GREEN, N. et al. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. **Nutrients**, v.11, n. 5, abr. 2019.

JOHNSON, T. et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. **Gut**, v. 55, n. 3, p. 356- 361, mar. 2006.

JUKIC, A. et al. Calprotectin: from biomarker to biological function. **Gut**, v.70, p. 1978-1988, 2021.

PETERS, Vera et al. Habitual dietary intake of IBD patients differs from population controls: a case–control study. **European Journal of Nutrition**, p. 345-346, abr. 2020.

LEE, D. et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 8, p. 1786–1793, ago. 2015.

LEVINE, A. et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 157, n. 2, p. 440-450, ago. 2019.

LIN, A.; MICIC, D. Nutrition Considerations in Inflammatory Bowel Disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n.2, abr. 2021.

LOGAN, M. et al. Analysis of 61 exclusive enteral nutrition formulas used in the management of active Crohn's disease—new insights into dietary disease triggers. **Alimentary Pharmacology and therapeutics**, v. 51, p. 935–947, mar. 2020.

LOGAN, M. et al. The reduction of fecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 50, n. 6, p. 664-674, set. 2019.

MARSH, A. et al. Food avoidance in outpatients with Inflammatory Bowel Disease – Who, What and Whay? *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 31, p. 10-16, abr. 01, 2019.

MATUSZCZYK, M; KIERKUS, J. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease—Are We Going to Change the Guidelines? **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 14, jul. 2021.

OTLEY, A. et al. Assessing Activity of Pediatric Crohn's Disease: Which Index to Use? **Gastroenterology**, v.116, n. 3, p.527-31, mar. 1999.

PIGNEUR, B. et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 7, p. 846–855, julho de 2019.

RAINE, T. et al. ECCO Topical Review: Refractory Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 15, n. 10, p. 1605–1620, out. 2021.

RENUZZA, S. S. S. et al. Incidence, prevalence, and epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases in the state of Paraná in Southern Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 59, n. 3, 2022.

RUEMMELE, F. M. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 68, p. 33–41, 2016.

SARI, C. O. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *World journal Gastroenterology*, v. 28, n. 30, p. 4174-4181, 2022.

SCHWERD, T. et al. Exclusive enteral nutrition in active pediatric Crohn disease: Effects on intestinal microbiota and immune regulation. **Journal Allergy Clinical Immunology**, v. 138, n.2, 2016.

SHARMA, S. et al. Efficacy and tolerability of exclusive enteral nutrition in adult patients with complicated Crohn's disease. **Intestinal Research**, v.19, n. 3, p. 291-300, 2021.

SVOLOS, V. et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. **Gastroenterology**, v.156, n. 5, p. 1354-1367, abr. 2019.

SWANSONA, S. M.; HSRPERB, J.; ZISMANA, T. Obesity and inflammatory bowel disease: diagnostic and therapeutic umplikations. **Current Opinion**, v. 34, 2018.

SZCZUBEŁEK, M. et al. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. **Nutrients**, v.13, n. 11, nov. 2021.

URLEP, D. et al. Partial enteral nutrition induces clinical and endoscopic remission in active pediatric Crohn's disease: results of a prospective cohort study. **European Journal Pediatrics**, v. 179, n. 3, p. 431-438, mar. 2020.

VERBURGT, C. M. et al. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. **Nutrients**, v. 13, n. 1, jan.2021.

VOITK, A. J. et al. Experience With Elemental diet in treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Archives of Surgery**, v. 107, ago. 1973.

WALL, C. L.; GEARRY, R.B.; DAY, A. S. Treatment of Active Crohn's Disease with Exclusive and Partial Enteral Nutrition: A Pilot Study in Adults. **Inflammatory Intestinal Disease**, v. 2, n. 4, p. 219–227, jul. 2018.

WARK, G. et al. The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review. **Nutrients**, v. 13, n. 135, dez. 2021.

WONG, K.; ISAAC, D. M.; WINE, E. Growth Delay in Inflammatory Bowel Diseases: Significance, Causes, and Management. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, n. 4, p. 954-964, abr. 2021.

YAMAMOTO, T. et al. Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study. **Int J Colorectal Dis**, n. 28, v.3, p.335-340, Mar. 2013.

YAMAMOTO, T. et al. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. **Eur. J. Gastroenterol Hepatol**, v. 22, n.1, p.1-8, 2010.

YANAI, H., et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 1, p. 49- 59, jan. 2022.

YANGA, Q. et al. Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 9, p. 995–1001, 2017.

YU, Yangyang R.; RODRIGUEZ, J. Ruben. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 26, n. 6, p. 349 – 355, dez. 2017.