

UNIVERSIDADE TIRADENTES
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

ANA LUÍZA AZEVEDO LIMA

LUDMILLA ALMEIDA FREIRE

VICTORIA MARIA SILVA SANTOS

TRATAMENTO NUTRICIONAL PARA PORTADORES DA DOENÇA DE CROHN

ARACAJU/SE

2023

ANA LUÍZA AZEVEDO LIMA

LUDMILLA ALMEIDA FREIRE

VICTORIA MARIA SILVA SANTOS

TRATAMENTO NUTRICIONAL PARA PORTADORES DA DOENÇA DE CROHN

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Tiradentes - UNIT, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição sob orientação do Prof. MSc. Marcus Vinicius Santos do Nascimento.

ARACAJU/SE

2023

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma das doenças inflamatórias intestinais (DII) que acontece de maneira idiopática e crônica, podendo afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. A principal intenção do tratamento para DC é a indução e manutenção da remissão da doença, uma vez que não existe um tratamento definitivo, ele pode ser feito de forma farmacológica e/ou por terapia nutricional a depender do estado em que o paciente se encontra. Dessa maneira, o objetivo desse estudo foi fazer uma revisão de literatura sobre os tipos de tratamentos nutricionais existentes para alcançar a remissão em pacientes acometidos com a doença de Crohn. Para elaboração deste estudo foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, nos idiomas português e inglês, entre os anos de 2003 a 2023. A partir dos artigos analisados baseados na Nutrição Enteral Exclusiva (NEE), Nutrição Enteral Parcial (NEP) e Dieta de Exclusão da Doença de Crohn (DEDC) pode-se concluir que cada tipo de intervenção nutricional (NEE, NEP e DEDC) apresenta a sua função, seja ela em induzir ou manter a remissão da doença, já que ainda não existe a formulação ideal para ser usada no tratamento, faz-se necessário que a escolha seja individualizada de acordo com a situação em que o paciente se encontra.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Tratamentos Nutricionais; Remissão.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is one of the inflammatory bowel diseases (IBD) that occurs idiopathically and chronically and can affect any part of the gastrointestinal tract. The main intention of treatment for CD is the induction and maintenance of remission of the disease, since there is no definitive treatment, it can be done pharmacologically and/or through nutritional therapy depending on the patient's condition. Therefore, the objective of this study was to review the literature on the types of nutritional treatments that exist to achieve remission in patients with Crohn's disease. To prepare this study, a bibliographical review was carried out in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases, in Portuguese and English, between the years 2003 and 2023. Based on the articles analyzed based on Exclusive Enteral Nutrition (SEN), Nutrition Partial Enteral Therapy (NEP) and Crohn's Disease Exclusion Diet (DEDC), it can be concluded that each type of nutritional intervention (NEE, NEP and DEDC) has its function, whether in inducing or maintaining remission of the disease, since Since there is still no ideal formulation to be used in treatment, it is necessary for the choice to be individualized according to the patient's situation.

Keywords: Crohn's disease; Nutritional Treatments; Remission.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 METODOLOGIA	7
3 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	7
4 DOENÇA DE CROHN	8
5 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN	9
5.1 Fatores genéticos	9
5.2 Fatores ambientais	12
5.3 Fatores Imunológicos	14
6 ENERGIA E MACRONUTRIENTES	15
7 MICRONUTRIENTES	16
8 NUTRIÇÃO ENTERAL EXCLUSIVA E PARCIAL	19
9 DIETA DE EXCLUSÃO DA DOENÇA DE CROHN	20
10 CONCLUSÕES	20
REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são processos crônicos que causam inflamação na parede intestinal, onde está incluído a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) (Yamamoto-Furusho *et al.*, 2017; Silva; Schieferdecker; Amarante, 2011). A DC é caracterizada por ser uma inflamação crônica do trato gastrointestinal, que pode se estender por todas as camadas do intestino, desde a mucosa até a serosa, porém as regiões mais afetadas são o íleo terminal e o cólon proximal (Cardozo; Sobrado, 2015).

No Brasil, estudos sobre a epidemiologia das DII ainda são escassos, porém estima-se que a maior concentração está nas regiões Sudeste e Sul, pois segundo um estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul com portadores de DC que estão cadastrados para receber medicamentos através do Sistema Único de Saúde a estimativa é de 6,89 por 100 mil habitantes (Cassol *et al.*, 2022).

Pessoas acometidas com DII constantemente manifestam sintomas que comprometem a qualidade de vida, pois tendem a desenvolver diarreia, dor abdominal, melena, perda de peso, anemia, dentre outros (Seyedian; Nokhostin; Malamir, 2019). Além de que, também pode apresentar sintomas extra intestinais relacionados aos órgãos sistêmicos, articulações, olhos e pele (Matsuoka *et al.*, 2018).

O tratamento na DC tem como objetivo a indução e manutenção da fase de remissão, para que dessa forma possa proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente. Não é considerado apenas um tratamento definitivo, pois irá variar de acordo com a intensidade da inflamação e estado geral do paciente (Biondo-Simões *et al.*, 2003). Dessa forma, destaca-se que o tratamento pode ser feito de forma farmacológica e por terapia nutricional de acordo com as necessidades específicas do paciente (Carmo; Ruggero, 2016).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo descrever os tipos de tratamentos nutricionais para pacientes acometidos com a doença de Crohn, através da identificação das intervenções nutricionais existentes para alcançar a remissão da mesma.

2 METODOLOGIA

O presente projeto refere-se a uma revisão de literatura narrativa que inclui informações de estudos científicos acerca da aplicação dos conceitos da doença de Crohn e suas intervenções nutricionais. Para desenvolver esse estudo, foi realizada revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e Google Acadêmico. As buscas dos artigos foram feitas entre os meses de março e novembro, utilizando artigos em língua portuguesa e inglesa, no período de 2002 a 2023.

3 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, consistem em distúrbios inflamatórios do intestino que acontecem de forma recidivante e crônica (Zhang; Li, 2014).

As DII apresentam uma taxa de incidência e prevalência crescente nas últimas décadas, principalmente em países recém-industrializados como na Ásia, África, Europa Oriental e continente americano (Vilela, 2022). Entre os anos de 1990 e 2017, o número de indivíduos com DII teve um aumento de aproximadamente 3,7 milhões para 6,8 milhões mundialmente (Alatab; Sepanlou; Ikuta, 2020).

Um importante fator de impacto das DII é o acometimento de pessoas jovens (Fucilini, 2021), na qual, normalmente surge durante o período da adolescência e na fase adulta (Rosen; Dhawan; Saeed, 2015). Além disso, existem vários fatores predisponentes que favorecem o desencadeamento da doença, tais como fatores genéticos, ambientais e imunológicos (Santos *et al.*, 2015).

Como os distúrbios intestinais provocados pelas DII resultam em má absorção, podem causar consequentemente desnutrição, dores abdominais seguidos de diarreia, assim como o surgimento de fístulas e estenoses (Carvalho *et al.*, 2022). Diferenciar as doenças, é um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que os sintomas clínicos se apresentam de formas semelhantes e não existe um exame padrão-ouro para fazer o diagnóstico (Head; Jurenka, 2004).

Problemas nutricionais são comuns em pacientes portadores de DII acompanhada de quadros com exacerbação de atividade inflamatória e remissão, a

depender da atividade, da localização, da extensão, da gravidade e da presença de complicações (Santos; Silva; Santana, 2014). Alguns autores indicam que as alterações nutricionais são comuns em 20 a 85% dos pacientes, principalmente os que possuem DC (Prince *et al.*, 2011).

4 DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn (DC) é uma patologia de origem idiopática, que pode causar alteração em qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI), desde a boca até o ânus. Porém, os locais mais afetados são o íleo terminal e o cólon proximal (Cardozo; Sobrado, 2015).

A etimologia da palavra doença de Crohn surgiu no ano de 1932, após o médico Dr. Burrill Bernard Crohn publicar um trabalho sobre doenças intestinais, o mesmo decidiu denominar a sua descoberta com seu próprio nome (Head; Jurenka, 2004).

Os sintomas desta doença variam conforme a localização da inflamação, pois, na DC as lesões no TGI não ocorrem de forma contínua, ou seja, possui regiões saudáveis que separam as regiões inflamadas (Beyer, 2010). Dessa forma, sintomas como diarreia, perda de peso, dor abdominal, febre, desnutrição, anemia, atraso no crescimento e intolerâncias alimentares são comuns na maioria dos casos (Mowat *et al.*, 2011). Além dos sintomas relacionados ao TGI, também pode haver sintomas extra intestinais que acometem a pele, os olhos, o fígado, os rins e as articulações (Kammermeier *et al.*, 2016).

Normalmente, os pacientes acometidos com DC passam pela fase aguda e pela fase de remissão (Basson, 2012). Na fase aguda, é quando o paciente está passando pelo período inflamatório da doença e apresentando os sintomas mais severos. Nesse estágio ocorre a deficiência de energia, proteína, vitaminas e minerais, consequentemente ocasionando a desnutrição e a perda de peso (Oliveira *et al.*, 2017). Na fase de remissão, é quando a doença não está ativa e a maioria dos pacientes não apresentam sintomas e deficiência nutricionais nesse período (Cardozo; Sobrado, 2015).

O tratamento para essa doença tem como objetivo reduzir a inflamação e aliviar os sintomas, uma vez que não existe cura para a DC. O tratamento se baseia

em medidas farmacológicas e não farmacológicas, sendo a cirurgia uma forma destinada a complicações. No tratamento farmacológico, o paciente irá utilizar medicações corticosteróides, antibióticos, imunomoduladores/imunossupressores e anticorpos monoclonais TNF- α (Head; Jurenka, 2004).

O tratamento não farmacológico consiste em um acompanhamento nutricional adequado, com o intuito de manter uma alimentação saudável, equilibrada e variada, onde existe a preocupação do paciente ter uma ingestão adequada de calorias, proteínas e micronutrientes, assim, fazendo com que ocorra um importante estímulo para a indução e manutenção da fase de remissão (Cabre; Domenech, 2012).

Acredita-se que a assistência nutricional com nutrição entérica ou parentérica pode induzir à remissão da doença mesmo quando utilizada como única forma de tratamento (Papacosta *et al.*, 2017). Quando o tratamento farmacológico e dietético não é suficiente, poderá ser necessária a intervenção cirúrgica (Oliveira *et al.*, 2017).

5 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN

Estudos recentes sobre a fisiopatologia da doença, se mostram pouco conclusivos, uma vez que acredita-se que se trata de uma patologia multifatorial, onde ocorre a intervenção de fatores genéticos, ambientais e imunológicos para assim desencadear o surgimento da doença (Vilela, 2022).

5.1 Fatores genéticos

A genética como fator de risco é comprovada em torno de 10 a 25% dos indivíduos, afetando cada vez mais crianças e adolescentes (Binder, 2004). Assim como pessoas com parentes acometidos com DII têm maior probabilidade de desenvolver o quadro em questão (Carvalho *et al.*, 2022).

Atualmente, a suscetibilidade genética ao desenvolvimento da DII realiza um papel importante nos mecanismos fisiopatológicos desta doença (Ko; Butcher; Leong, 2014; Zhang; Li, 2014). Apesar disso, acredita-se que a presença de genes específicos não seja um determinante absoluto para o surgimento da patologia. Entretanto, essa presença está associada a uma probabilidade aumentada, que, quando combinada com outros fatores, pode contribuir para o agravamento do estado inflamatório crônico em pacientes afetados (Fengming *et al.*, 2014).

Sabendo disso, nas últimas décadas, o conhecimento genético acerca das DII cresceu consideravelmente, na qual foram descobertos 163 genes que lhe estão associados (Jostins *et al.*, 2012). Visto que 30 desses estão relacionados com a DC, 23 com a Colite Ulcerativa e 110 com ambas as doenças (Flocchi, 2015).

Os genes detectados podem ser agrupados em três categorias, sendo elas: a dos genes envolvidos na resposta imune inata, os que implicam na regulação da resposta imune adquirida e aqueles que se relacionam com as alterações da barreira mucosa (Flanagan; Campbell; Rhodes, 2011; Bianco; Girardelli; Tommasinil, 2015).

Dentre a categoria envolvida na resposta imune inata, na qual é capaz de identificar Padrões Moleculares Associado ao Patógeno (PAMP) (Akira; Uematsu; Takeuchi, 2006; De Jager *et al.*, 2007; Gersemann; Wehkamp; Stange, 2012), estão os genes NOD2/CARD15 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase recruitment domain-containing protein 15*), TLR4 (receptores *Toll-like 4*) e ATG16L1 (*autophagy-related protein 16-1*) (Flanagan; Campbell; Rhodes, 2011; Bianco; Girardelli; Tommasini, 2015).

O NOD2/CARD15 é uma proteína presente no citoplasma, onde é normalmente manifestada nos monócitos e células dendríticas, que possui a função de atuar na regulação da inflamação e apoptose através de vias pró-inflamatórias e desempenhar um papel antibacteriano no epitélio intestinal (Girardin *et al.*, 2003; Khor; Gardet; Xavier, 2011). Figura 1 apresenta a definição e localização do gene NOD2/CARD15.



“Figura 1- Definição e localização do gene NOD2/CARD15”.

O TLR4 é expressado na forma indutiva ou constitutiva por toda extensão do trato gastrointestinal e em uma grande variedade de células, na qual é responsável pela produção de citocinas que são essenciais para o desenvolvimento da resposta imunitária (Boland, 2010).

Já o ATG16L1 é um gene que codifica a proteína da autofagia, onde tem a função de formar o fagossoma, adequar a posição intracelular da maquinaria fagocitária e secretar grânulos que contém péptidos antimicrobianos e proteínas que alteram a microbiota intestinal (Cadwell *et al.*, 2008; Ouellette, 2004).

Na categoria dos que implicam na regulação da resposta imune adquirida, tem como exemplo o gene IL23R (*Interleukin 23 Receptor*), produzido pelos monócitos, macrófagos e células dendríticas, que atua como receptor da interleucina. O mesmo consiste em uma mutação onde a guanina é substituída pela adenina que ocasiona *splicing*, ou seja, processamento de RNA (Di Meglio *et al.*, 2011; Duerr *et al.*, 2006).

Por fim, a categoria daqueles que se relacionam com as alterações da barreira mucosa, envolve alguns genes como ECM1 (*Extracellular Matrix Protein 1*), CDH1 (*Cadherin-1*), HNF4A (*Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha*) e LAMB1 (*Laminin Subunit Beta 1*) (Flanagan; Campbell; Rhodes, 2011; Bianco; Girardelli; Tommasini, 2015).

O gene ECM1 é responsável por codificar a glicoproteína presente no exterior celular da matriz proteica, onde é evidenciada nos epitélios e na extensão do intestino. Além disso, essa glicoproteína relaciona-se com a membrana basal, impossibilitando a atividade proteolítica da metaloprotease 9 da matriz (MMP9) e ativando intensamente o fator NF- κ B que funciona como um fundamental imunoregulador (Matsuda *et al.*, 2003; Thompson; Less, 2011).

O CDH1 codifica a E-caderina, uma glicoproteína capaz de envolver toda a membrana, a qual é fundamental para as junções de adesão e além disso, é responsável por ser impulsionadora chave da adesão no tecido epitelial intestinal (Barrett *et al.*, 2009).

O HNF4A desempenha papel importante no desenvolvimento embrionário do trato gastrointestinal, além de codificar o fator de transcrição nuclear de hepatócitos onde regula os componentes das junções célula-célula, sendo as junções aderentes, junções apertadas e junções desmossomas, as quais são fundamentais para a organização do epitélio, assim como na função de barreira. O mesmo é localizado no cromossoma 20q13 (Barrett *et al.*, 2009).

O LAMB1 é localizado no cromossoma 7q31, onde codifica a sub-unidade B1, a qual é uma cadeia leve que está presente nas lamininas. O mesmo desenvolve a

função da formação da lâmina basal, na qual promove a diferenciação dos enterócitos humanos (Barrett *et al.*, 2009; Bouatrouss *et al.*, 2000; Schmehl *et al.*, 2000). Com a finalidade de criar um sistema de adesão celular no epitélio intestinal as lâminas realizam a interação com as integrinas (Thompson; Less, 2011). A tabela 1 mostra os genes associados às DII.

Tabela 1: Genes associados às Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)

CATEGORIAS	GENES
Sistema imune inato	NOD2/CARD15, TLR4 e ATG16.
Sistema imune adquirida	IL23R
Alterações da barreira mucosa	ECM1, CDH1, HNF4A e LAMB1

Dentre os genes e categorias citados anteriormente, os genes NOD2/CARD15, TLR4 e ATG16L1 podem conferir uma suscetibilidade maior para o surgimento da DC (Fengming *et al.*, 2014). Onde estão associados, além da resposta imunológica inata, a homeostase da barreira epitelial, autofagia, resposta imunitária secundária e a apoptose (Tsianos; Katsanos; Tsianos, 2012).

5.2 Fatores ambientais

Os fatores ambientais relacionados ao aumento do risco englobam a alimentação, o tabagismo, uso de contraceptivos orais, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e as infecções intestinais (Venito; Santos; Ferraz, 2022). Portanto, nenhum dos riscos ambientais isoladamente são capazes de causar o desenvolvimento da doença, visto que a predisposição genética é o que mais influencia (Zambonin *et al.*, 2020).

No que diz respeito à alimentação, alguns comportamentos alimentares podem vir a desencadear o aparecimento de infecções intestinais como o baixo consumo de fibras, o aumento do consumo de gorduras totais e de carne vermelha. Dessa forma, foi constatado que o consumo adequado de fibras, frutas e vegetais,

auxiliam na diminuição do risco de surgimento da doença (Hou; Abraham; El- Serag, 2011).

O tabagismo, além da alimentação, é um fator de risco que acentua o estado clínico do paciente, exacerbando o prognóstico da DC (Nos; Domenech, 2011). Acontece uma eliminação da atividade antimicrobiana, a qual é induzida pela nicotina presente no tabaco e pela supressão das respostas imunológicas estimulada pelos macrófagos, que implica nas respostas do organismo quando em contato com bactérias luminais. Outros componentes do fumo do tabaco, como produtos químicos oxidantes, possuem efeitos pró-trombóticos e alteram a microvasculatura do intestino, podendo causar eventuais isquemias (Nielsen *et al.*, 2009).

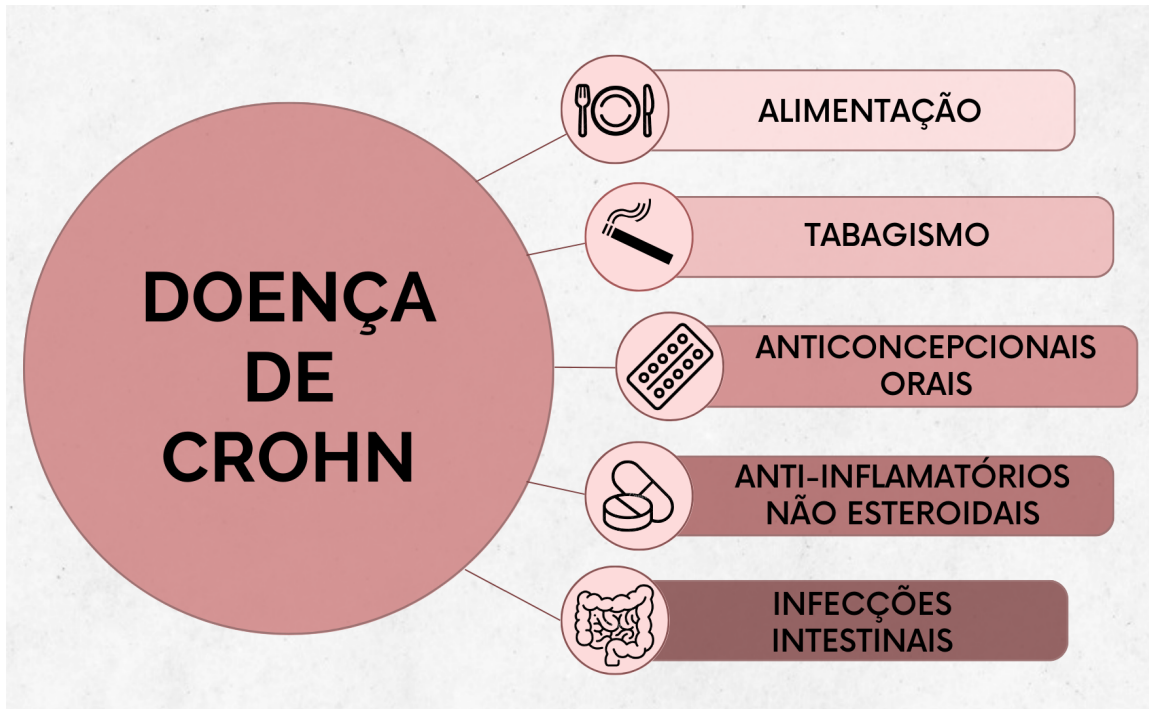
O uso de anticoncepcionais orais está relacionado ao surgimento da doença, devido ao estrogênio, componente presente no anticoncepcional, agir como um potencializador imunológico, podendo assim contribuir para o aumento da produção de TNF pelos macrófagos e além disso, pode induzir fenômenos micro trombóticos no intestino devido ao seu potencial trombogênico (Cabre; Domenech, 2012).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) apresentam um efeito no desenvolvimento ou reincidência das DII (Zhang; Li, 2014). Esses medicamentos provocam o agravamento da doença. Considera-se que está associado com a ruptura do epitélio intestinal, levando a exibição de substâncias antigênicas no lúmen, o que progride para a cascata inflamatória, mas ainda não se sabe ao certo sobre esse mecanismo (Kim; Taleban, 2019). Ainda não foram encontradas relação entre a dose, duração e frequência do uso, porém altas doses e duração prolongada e frequente, se mostram associadas ao maior risco de desenvolvimento de DC (Ananthakrishnan, 2012).

Os fatores de riscos citados anteriormente podem desencadear a DC, a partir de uma inflamação das criptas e dos abscessos que tem o potencial de progredir para pequenas úlceras aftóides. Essas lesões podem também ser evoluídas para úlceras mais profundas com edema na mucosa entre as úlceras, criando uma espécie de calçamento de paralelepípedo (Walfish; Antonio, 2022).

O espalhamento dessa inflamação provoca linfedema e espessamento da parede intestinal e mesentérico. Com isso, a gordura do mesentérico se estende para a superfície serosa do intestino e conseqüentemente, linfonodos do mesentérico

aumentam de tamanho. Essa inflamação extensa pode provocar hipertrofia muscular, fibrose e estenose, que são capazes de desencadear obstrução intestinal (Walfish; Antonio, 2022). A figura 2 apresenta os fatores ambientais associados à DC.



“Figura 2 - Fatores ambientais associados ao surgimento da doença de Crohn”.

5.3 Fatores Imunológicos

Na DC o estado inflamatório é estimulado pela reatividade do sistema imunológico da mucosa ao antígeno luminal, ocasionando sintomas como diarreia, febres, cólicas e a redução da qualidade de vida do indivíduo (Sinniger *et al.*, 2020; Snowden *et al.*, 2019).

Com o progresso da doença algumas respostas inflamatórias insuficientes serão resultadas, sendo mediadas pelos linfócitos TCD4+ e TCD8+. A mesma é caracterizada por um influxo de neutrófilos, macrófago, linfócitos T e células dendríticas, sendo assim, os linfócitos desenvolvem o papel primário na patogênese imunológica e as quimiocinas serão responsáveis pela ativação dos neutrófilos e aumento do nível sistêmico. Já as citocinas pró-inflamatórias estarão envolvidas na progressão da doença (Globig *et al.*, 2021; Dai *et al.*, 2017; Camarillo *et al.*, 2018; Fu *et al.*, 2021).

A relação do sistema imunológico com a DC é observada também, de forma que o desequilíbrio das células de defesa irá inflamar e lesionar o intestino dos indivíduos acometidos com a doença. As lesões dão espaço para o surgimento de fissuras, fazendo com que o paciente possa desenvolver hemorragias e perfurações intestinais (Sekido *et al.*, 2020; Da Silva *et al.*, 2020).

Dessa forma, o desequilíbrio da produção de células de defesa, irá desencadear lesões imunológicas e infiltrações proeminentes dessas células, já que as citocinas estão relacionados às lesões acometidas pela doença. Na qual irá estimular a produção de proteínas promovendo sintomas de febre, o fator de necrose tumoral alfa, que age no aumento da permeabilidade por agir no endotélio vascular e o interferon-gama que irá ativar os linfócitos B, atraindo os macrófago (Gonçalves *et al.*, 2022).

Por ser uma doença que não possui cura, os medicamentos imunossupressores são destacados como opção de tratamento, já que os linfócitos não irão conseguir exercer a função de vigilância, conseqüentemente não irão controlar o estado inflamatório. A terapia com fator de necrose anti tumoral (TNF) α , esteróides, medicamentos de tiopurinas, metotrexato e infliximab podem funcionar na indução da fase de remissão e cicatrização da mucosa (Motoya *et al.*, 2019; Zibandeh *et al.*, 2020; Snowden *et al.*, 2019).

6 ENERGIA E MACRONUTRIENTES

As necessidades energéticas nos pacientes com DC podem variar dependendo da gravidade, do estado nutricional e da fase da doença em que o paciente se encontra. A ingestão diária deve ser de 30-35 kcal/kg/dia, pois as necessidades desses pacientes são semelhantes às de uma pessoa saudável. Exceto em situações que necessite que as necessidades individuais sejam diferenciadas (Diretriz ESPEN, 2023).

Embora as necessidades nutricionais dos pacientes acometidos com a DC não tornarem-se aumentadas, as necessidades proteicas podem estar aumentadas em até 50% durante a doença na fase ativa, já que a inflamação e o tratamento com corticosteróides provocam um balanço negativo de nitrogênio ocasionando a perda de massa livre de gordura, além de que em áreas de mucosa intestinal inflamada e

ulcerada também ocorrem perdas proteicas (Mahan; Raymond, 2017). Sabendo disso, de forma a manter um balanço positivo de nitrogênio, recomendando o consumo de 1,2 a 1,5 g/Kg/dia de proteína durante a fase ativa e 1 g/Kg/dia na fase de remissão (Diretriz ESPEN, 2023).

O consumo de lipídios nos indivíduos com DC, não devem exceder 20% das calorias totais, já que nesses indivíduos ocorre um aumento da oxidação lipídica (Santos *et al.*, 2015).

Em relação aos carboidratos, as dietas pobres em Oligossacarídeos Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis (*FODMAPs*) estão sendo cada vez mais utilizadas para controlar o aparecimento de sintomas da DC, já que são hidratos de carbonos de cadeia curta e polióis, possuem uma baixa absorção e uma alta fermentação, que no intestino induz ao aumento da permeabilidade (Halmos *et al.*, 2016) (Ferreira, 2018). Dentro da categoria desses carboidratos, encontramos uma ampla diversidade de substâncias, na qual abrange os oligossacarídeos, como fruto-oligossacarídeos (FOS), frutanos, galactooligossacarídeos (GOS), rafinose e inulina; os dissacarídeos, exemplificados pela lactose; os monossacarídeos, como a frutose; e polióis, como sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, polidextrose e isomaltose (Ferreira, 2018).

Porém, nos indivíduos com DC, o baixo consumo de *FODMAPs* pode provocar alteração e diminuição da microbiota intestinal, que por si já possuem um risco acrescido de disbiose (Halmos *et al.*, 2016). Todavia, são necessárias mais pesquisas para definir o quão rigorosa deverá ser essa restrição, para proporcionar resultados benéficos a longo prazo, onde essas pesquisas tem que considerar fatores para além da sintomatologia (Schwanke *et al.*, 2016).

As fibras em indivíduos com DC não precisam ser restritas e nem exceder a ingestão acima dos níveis recomendados para a população saudável. Porém, a quantidade de fibras pode variar entre indivíduos e também pode ser variada ao longo do desenvolvimento da patologia (Aspen, 2017).

7 MICRONUTRIENTES

As carências vitamínicas manifestam-se de várias formas, citando quedas de cabelo, unhas secas e quebradiças, manifestações dermatológicas, entre outros.

Isso ocorre devido a má absorção de vitaminas lipossolúveis, podendo ser sugerida a recomendação de triglicerídeo de cadeia média (TCM), para tornar a absorção mais fácil. Já nas vitaminas hidrossolúveis, a suplementação é um dos meios de tratamento, porém quando a doença já está em fase de remissão, podem ser utilizados os alimentos que possuem tais micronutrientes (Mahan; Raymond, 2017).

Na DC é notado o déficit de ácido fólico e da vitamina B12, já que as lesões acontecem comumente na região do íleo, local onde são absorvidas estas vitaminas, fazendo-se necessária a suplementação das mesmas (Silva; Schieferdecker; Amarante, 2011).

Nas DII a deficiência de ácido fólico pode causar o acúmulo de homocisteína, levando a um risco de homocisteinemia, portanto, é recomendado que a suplementação via oral seja de 1 mg/dia, pois ele irá atuar como antineoplásico e anti-trombótico (Lucendo; De Rezende, 2009).

A deficiência de vitamina B12 nos pacientes com DC varia de 5,6 a 38%, a DC ileal não está necessariamente relacionada a deficiência de B12, porém quando ocorre ressecção de mais de 30 cm do íleo, o paciente é colocado em risco para a deficiência de tal vitamina (Battat *et al*, 2014). A recomendação de suplementação para os pacientes com deficiência clínica ou ressecção do íleo é de 1.000mg de vitamina B12 por injeção intramuscular uma vez ao mês durante toda a vida ou 1.200 a 2.400 mg por dia via oral (Stabler, 2013).

Em decorrência da má absorção e digestão de minerais, faz-se necessário a reposição dos mesmos, evitando perdas hematológicas e preservando a interação droga e nutriente. A perda de zinco e magnésio é notada em casos de pacientes mais graves que possuem sintomas de diarreia crônica, fístula e intestino curto (Forbes *et al.*, 2017).

Devido ao grande volume e/ou frequência de dejeções em pacientes com DC, as necessidades de zinco estão aumentadas (Eiden, 2003). Sabendo disso, é importante destacar que esse nutriente é responsável pela cicatrização de feridas e sua deficiência pode estar relacionada ao aparecimento de fístulas no indivíduo. Para evitar que isso aconteça, é necessário realizar a suplementação desse nutriente através do glutamato de zinco na dosagem de 20-40mg para aumentar os níveis séricos desse nutriente (Jeejeebhoy, 2002).

Em relação ao magnésio, a suplementação poderá ser realizada através da via entérica ou parentérica. Porém, a absorção da mesma pode ser prejudicada pelos seguintes fatores: pH gastrointestinal, tempo de trânsito intestinal e conteúdo de gordura presente na dieta (Eiden, 2003). Sabendo disso, a melhor suplementação por via entérica será através do gluconato de magnésio, devido à sua alta solubilidade, porém, em altas doses pode levar ao aparecimento de diarreia no paciente (Eiden, 2003). Já na suplementação pela via parentérica, é recomendada uma dose de no mínimo 120 mg/dia, entretanto, por via oral, a dose pode atingir 700 mg/dia de acordo com o grau da desnutrição (Moorthy; Cappellano; Rosenberg, 2008).

Ainda convém lembrar do cálcio e da vitamina D, onde sua deficiência é recorrente em pacientes com estado de risco, visto que os laticínios são evitados por conta de intolerâncias e a absorção de vitamina D fica comprometida (Bancil e Poullis, 2015). O fornecimento da suplementação de cálcio e vitamina D está relacionada com o aumento da densidade óssea. Portanto, se faz necessário a suplementação de 1.000 a 1.500 mg de cálcio/dia e 2.000 a 4.000 UI de vitamina D/dia (Bancil; Poullis, 2015). Tabela 2 apresenta a suplementação dos micronutrientes.

“Tabela 2 - Suplementação de micronutrientes”

SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES		
Ácido fólico	Via oral	1 mg/dia
Vitamina B12	Injeção Intramuscular	1.000 mg/ 1x ao mês
	Via oral	1.000 a 2.400 mg/dia
Zinco	Via oral	20-40 mg/dia
Magnésio	Via Entérica e Parentérica	120 mg/dia
	Via oral	700 mg/dia
Cálcio	Via oral	1.000 a 1.500 mg/dia
Vitamina D	Via oral	2.000 a 4.000 UI/dia

8 NUTRIÇÃO ENTERAL EXCLUSIVA E PARCIAL

A nutrição enteral (NE) são suplementos nutricionais artificiais, que contém macronutrientes e micronutrientes e podem ser administrados através de nutrição enteral exclusiva (NEE) ou nutrição enteral parcial (NEP) (Diretriz ESPEN, 2020).

A NEE pode ser utilizada como forma de tratamento nos pacientes com DC na fase ativa, principalmente em crianças onde ela é considerada terapia primária. A terapia baseia-se em uma dieta líquida, polimérica ou oligomérica, que fornece 100% das necessidades nutricionais de um indivíduo e pode ser administrada por via oral ou através de sonda, por um período de seis a oito semanas (Diretrizes ESPEN, 2020).

As fórmulas preferíveis são as poliméricas, pois elas se assemelham a uma dieta normal com carboidratos, lipídios e proteínas não hidrolisadas, já as fórmulas semi-elementares e elementares por possuir os nutrientes parcialmente ou completamente hidrolisados, são mais utilizadas em doentes com má-absorção (Wedrychiwicz; Zajac; Tomasik, 2016).

No público infante-juvenil a NEE mostra sua eficácia, com uma taxa de remissão de 70 a 85% no que diz respeito a cicatrização da mucosa, restauração da densidade óssea, maior ganho de peso, assim como o aumento do fator de crescimento, estando também relacionada a melhoria da qualidade de vida (Wall; Day; Geary, 2013).

Em um estudo que analisou crianças e adolescentes com DC na fase ativa e comparou o uso de NEE e corticosteróides, concluiu que ambos induziram a remissão da doença, porém os pacientes que usaram NEE apresentaram uma maior taxa na cicatrização da mucosa, devido a mudança na microbiota intestinal (Pigneur *et al.*, 2019).

Diferente da NEE, a NEP é caracterizada quando é feita a suplementação de parte das necessidades energéticas do indivíduo e tem como principal objetivo melhorar o estado nutricional e manter a remissão da doença, visto que essa não demonstrou ser eficaz na indução da remissão da DC na fase ativa (Lafferty *et al.*, 2017).

A NEP relacionada a uma dieta sem exclusão de alimentos, não se mostrou uma boa escolha de tratamento, pois ao que parece é menos satisfatório para a

remissão da doença do que a NEE ou medicamentos. Porém, estratégias como a conciliação da NEP e uma dieta de exclusão se mostram mais eficazes (Cucinotta; Romano; Dipasquale, 2021).

Apesar da terapia nutricional na DC ter possuído grandes avanços nos últimos anos, a função da NE ainda é indeterminada, pois a formulação ideal para seguir durante o tratamento ainda não foi determinada (Ashton; Gavin; Beattie, 2019).

9 DIETA DE EXCLUSÃO DA DOENÇA DE CROHN

A dieta de exclusão da doença de Crohn (DEDC) tem como principal objetivo promover maior qualidade de vida ao paciente que está na fase ativa da DC, de leve a moderada. Geralmente esse tipo de tratamento é dividido em três fases que seguem o princípio de fazer a exclusão dos alimentos que causam disbiose e o uso da NEP (Fitzpatrick *et al.*, 2022).

Na primeira fase da DEDC requer maiores restrições alimentares, ela é feita por aproximadamente 6 semanas e requer um suporte de 50% do valor energético através de NEP. Na segunda fase, também tem a duração média de 6 semanas, porém nela acontece a reintrodução de alguns alimentos com carnes vermelhas e o suporte através da NEP é de 25% do valor energético (Verburgt *et al.*, 2021).

Na terceira fase é feita a manutenção da remissão da doença, os cuidados nutricionais podem variar de 9 meses a 3 anos. Nessa fase, acontece a reintrodução de alimentos restritos e o suporte nutricional é de 25% do valor energético através de NEP, durante esse período, as restrições alimentares são feitas de forma individualizada (Matuszczyk; Kierkus, 2021).

10 CONCLUSÕES

Diante dos artigos analisados, cada tipo de intervenção nutricional (NEE, NEP, DEDC) apresenta sua função em induzir ou manter a remissão da doença, para assim proporcionar uma melhor qualidade de vida para o indivíduo. Sendo assim, é possível observar a eficácia das intervenções que possuem melhores efeitos, como a NEE induz de maneira mais rápida a remissão quando a doença

está na fase ativa. A DEDC em conciliação com a NEP tem mostrado bons resultados nas fases leve e moderada.

É notório também a importância da suplementação de micronutrientes, que em aportes inadequados podem trazer o agravamento do estado geral do paciente, assim como sua suplementação adequada proporciona a melhora no estado nutricional do mesmo.

A partir dos conhecimentos adquiridos nesta revisão bibliográfica, fica claro que a escolha da intervenção nutricional deve ser individualizada de acordo com o estado da doença em que o paciente se encontra, uma vez que não existe a formulação ideal para ser usada durante o tratamento

REFERÊNCIAS

A.S.P.E.N. Nutrition and Crohn's Disease. **ASPEN Nutrition Support Patient Educ Man.** 2017.

AKIRA, Shizuo; UEMATSU, Satoshi; TAKEUCHI, Osamu. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, 2006.

ALATAB, S.; SEPANLOU, S. G.; IKUTA, K. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 5, p. 17-30, 2020.

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. *et al.* Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. **Annals of internal medicine**, v. 156, n. 5, p. 350-359, 2012.

ASHTON, James J.; GAVIN, Joana; BEATTIE, R. Mark. Nutrição enteral exclusiva na doença de Crohn: evidências e aspectos práticos. **Nutrição clínica**, v. 38, n. 1, pág. 80-89, 2019.

BANCIL, A. S., POULLIS, A. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. **Healthcare.** 2015.

BARRETT, Jeffrey, *et al.* Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. **Nature genetics**, v. 41, n. 12, p. 1330-1334, 2009.

BASSON, Abigail. Nutrition management in the adult patient with Crohn's disease. **South African Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 164-172, 2012.

BATTAT, Robert *et al.* Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. **Inflammatory bowel diseases**, v. 20, n. 6, p. 1120-1128, 2014.

BEYER, P. L. **Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior.** In: MAHN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 689-695, 2010.

BIANCO, Anna Monica; GIRARDELLI, Martina; TOMMASINI, Alberto. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. **World journal of gastroenterology**, v. 21, n. 43, p. 12296, 2015.

BINDER, Vibeke. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 18, n. 3, p. 463-479, 2004.

BIONDO-SIMÕES, M. L. P, *et al.* Opções Terapêuticas para Doenças Inflamatórias Intestinais: **Revisão. Rev Bras Coloproctologia**. 2003.

BOLAND, C. Richard. Chronic inflammation, colorectal cancer and gene polymorphisms. **Digestive diseases**, v. 28, n. 4-5, p. 590-595, 2010.

BOUATROUSS, Yamina *et al.* Altered expression of laminins in Crohn's disease small intestinal mucosa. **The American journal of pathology**, v. 156, n. 1, p. 45-50, 2000.

CABRE, E.; DOMENECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.18, n. 29, p. 3814-3822, 2012.

CADWELL, Ken *et al.* A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. **Nature**, v. 456, n. 7219, p. 259-263, 2008.

CAMARILLO, Gabriela *et al.* Differential expression of IL-36 family members and IL-38 by immune and nonimmune cells in patients with active inflammatory bowel disease. **BioMed research international**, 2018.

CARDOZO, W.S.; SOBRADO, C.W. **Doença inflamatória intestinal**. 2ed. Barueri, SP: Manole, 2015.

CARMO, Sérgio, R. J. RUGGERO, Paolo, E. Doença de Crohn, Diagnóstico e Tratamento. **Atas de Ciências da Saúde**, v. 4, n. 4, p. 31-50, 2016.

CARVALHO, Lanna *et al.* Doenças inflamatórias intestinais: uma abordagem geral. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 2, p. e9650-e9650, 2022.

CASSOL, Ornella Sari *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 30, pág. 4174-4181, 2022.

CUCINOTTA, U.; ROMANO, C.; DIPASQUALE, V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 2, pág. 655, 2021.

DA SILVA, Francesca Aparecida Ramos *et al.* Whole transcriptional analysis identifies markers of B, T and plasma cell signaling pathways in the mesenteric adipose tissue associated with Crohn's disease. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2020.

DAI, Shi-xue *et al.* Decreased CD8⁺ CD28⁺/CD8⁺ CD28⁻T cell ratio can sensitively predict poor outcome for patients with complicated Crohn disease. **Medicine**, v. 96, n. 26, 2017.

DE JAGER, P. L. *et al.* The role of the Toll receptor pathway in susceptibility to inflammatory bowel diseases. **Genes & Immunity**, v. 8, n. 5, p. 387-397, 2007.

DI MEGLIO, Paola *et al.* The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. **PloS one**, v. 6, n. 2, p. e17160, 2011.

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

Diretriz ESPEN. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 42, n. 3, p. 352-379, 2023.

DUERR, Richard H. *et al.* A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. **Science**, v. 314, n. 5804, p. 1461-1463, 2006.

EIDEN, Kelly Anne. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. **Practical Gastroenterology**, v. 27, n. 5, p. 33-54, 2003.

FENGMING, Yi *et al.* Biomarkers of inflammatory bowel disease. **Disease markers**, v. 2014, 2014.

FERREIRA, Mariana. Aplicabilidade de uma dieta de baixo teor em FODMAPs na Doença Inflamatória Intestinal. **Universidade do Porto**, 2018.

FIOCCHI, Claudio. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we?. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 30, p. 12-18, 2015.

FITZPATRICK, Jessica A. *et al.* Manejo dietético de adultos com DII - o papel emergente da terapia dietética. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n. 10, p. 652-669, 2022.

FLANAGAN, Paulo; CAMPBELL, Barry J.; RHODES, Jonathan M. Bacteria in the pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **Biochem Soc Trans**, 2011.

FORBES, A., *et al.* ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clin Nutr**. 2017.

FU, Wei *et al.* Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis. **International immunopharmacology**, v. 101, p. 108235, 2021.

FUCILINI, Luiza Maria Pilau *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, p. 483-490, 2021.

GERSEMANN, M.; WEHKAMP, Jan; STANGE, Eduard F. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. **Journal of internal medicine**, v. 271, n. 5, p. 421-428, 2012.

GIRARDIN, Stephen E. *et al.* Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 11, p. 8869-8872, 2003.

GLOBIG, Anna-Maria *et al.* Ustekinumab inhibits T follicular helpercell differentiation in patients with Crohn's disease. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.

GONÇALVES, Maitê *et al.* A doença de crohn em decorrência da desregulação do sistema imunológico. **Revista científica multidisciplinar**, v. 3, n. 8, 2022.

HALMOS, Emma P. *et al.* Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with Crohn's disease: a randomised, controlled cross-over trial of well-defined diets. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 7, n. 4, p. e164, 2016.

HEAD, Kathleen; JURENKA, Julie. Inflammatory Bowel Disease Part II: Crohn's Disease-Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. **Alternative medicine review**, v. 9, n. 4, 2004.

HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. **American Journal Gastroenterology**, v. 106, n. 4, p. 563-573, 2011.

JEEJEEBHOY, Khursheed N. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. **Cmaj**, v. 166, n. 7, p. 913-918, 2002.

JOSTINS, Luke *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119-124, 2012.

KAMMERMEIER, Jochen *et al.* Management of Crohn's disease. **Archives of disease in childhood**, v. 101, n. 5, p. 475-480, 2016.

KHOR, Bernard; GARDET, Agnes; XAVIER, Ramnik J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 474, n. 7351, p. 307-317, 2011.

- KIM, David; TALEBAN, Sasha. A comprehensive review of the diagnosis and pharmacological management of Crohn's disease in the elderly population. **Drugs & Aging**, v. 36, n. 7, p. 607-624, 2019.
- KO, Yanna; BUTCHER, Rhys; LEONG, Rupert W. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 5, p. 1238, 2014.
- LAFFERTY, L. *et al.* Outcomes of exclusive enteral nutrition in pediatric Crohn's disease. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 2, p. 185-191, 2017.
- LUCENDO, Alfredo José; DE REZENDE, Livia Cristina. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 15, n. 17, p. 2081, 2009.
- MAHAN L. K.; RAYMOND J. L. Krause's Food & The Nutrition Care Process. 14a. Missouri: **Elsevier Inc**, 2017.
- MATSUDA, Akio *et al.* Large-scale identification and characterization of human genes that activate NF- κ B and MAPK signaling pathways. **Oncogene**, v. 22, n. 21, p. 3307-3318, 2003.
- MATSUOKA, K. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. **Journal of gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. 305-353, 2018.
- MATUSZCZYK, Malgorzata; KIERKUS, Jaroslaw. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease— Are We Going to Change the Guidelines?. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 14, p. 3027, 2021.
- MOORTHY, Denish; CAPPELLANO, Kathleen L.; ROSENBERG, Irwin H. Nutrition and Crohn's disease: an update of print and Web-based guidance. **Nutrition reviews**, v. 66, n. 7, p. 387-397, 2008.
- MOTOYA, Satoshi *et al.* Safety and effectiveness of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with inflammatory bowel disease in special situations: a multicentre cohort study. **BMC gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 1-15, 2019.
- MOWAT, Craig *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.
- NIELSEN, O. H. *et al.* Influence of smoking on colonic gene expression profile in Crohn's disease. **PLoS One**, v.4, n. 7, 2009.

NOS, P.; DOMÈNECH, E. Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? **World Journal Gastroenterology**, v. 17, n. 31, p. 3567-3574, 2011.

OLIVEIRA, Carina *et al.* Suporte nutricional na doença de Crohn. **Associação Portuguesa de Nutrição, Portugal**, v. 10, p. 44-48, 2017.

OUELLETTE, Andre J. Defensin-mediated innate immunity in the small intestine. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 18, n. 2, p. 405-419, 2004.

PAPACOSTA, Nicolas Garcia *et al.* Doença de Crohn: um artigo de revisão. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 25-35, 2017.

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, 2019.

PRINCE, Alexis *et al.* Nutritional problems in inflammatory bowel disease: The patient perspective. **Journal of Crohn's and Colitis**, Inglaterra, v. 5, n. 5, p. 443-450, 2011.

ROSEN, Michael J.; DHAWAN, Ashish; SAEED, Shehzad A. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. **JAMA pediatrics**, v. 169, n. 11, p. 1053-1060, 2015.

SANTOS, Gilton Marques dos; SILVA, Luciana Rodrigues; SANTANA, Genoile Oliveira. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 403-411, 2014.

SANTOS, Livia Alves Amaral *et al.* Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. **Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr**, p. 383-396, 2015.

SCHMEHL, Katrin *et al.* Deficiency of epithelial basement membrane laminin in ulcerative colitis affected human colonic mucosa. **International journal of colorectal disease**, v. 15, p. 39-48, 2000.

SCHWANKE, Raquel Cristina *et al.* EPA-and DHA-derived resolvins' actions in inflammatory bowel disease. **European journal of pharmacology**, v. 785, p. 156-164, 2016.

SEKIDO, Yuki *et al.* Some Gammaproteobacteria are enriched within CD14+ macrophages from intestinal lamina propria of Crohn's disease patients versus mucus. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020.

SEYEDIAN, Seyed Saeid; NOKHOSTIN, Forogh; MALAMIR, Mehrdad Dargahi. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Revista de medicina e vida**, v. 12, n. 2, pág. 113-122, 2019.

SILVA, Alice Freitas da; SCHIEFERDECKER, Maria Eliana Madalozzo; AMARANTE, Heda Maria Barska dos Santos. Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal. **ABCD- Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 24, p. 204-209, 2011.

SINNIGER, Valerie *et al.* A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 10, p. e13911, 2020.

SNOWDEN, John A. *et al.* Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease—low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. **BMC gastroenterology**, v. 19, p. 1-14, 2019.

STABLER, Sally P. Deficiência de vitamina B12. **New England Journal of Medicine**, v. 2, pág. 149-160, 2013.

THOMPSON, Alexandra I.; LEES, Charlie W. Genetics of ulcerative colitis. **Inflammatory bowel diseases**, v. 17, n. 3, p. 831-848, 2011.

TSIANOS, Epameinondas V.; KATSANOS, Konstantinos H.; TSIANOS, Vasileios E. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 18, n. 2, p. 105, 2012.

VENITO, Lucas S.; SANTOS, Mila S. B.; FERRAZ, Adriana R.. Doença de Crohn e retocolite ulcerativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 7, p. e10667-e10667, 2022.

VERBURGT, Charlotte M. *et al.* Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. **Nutrientes**, v. 13, n. 1, p. 212, 2021.

VILELA, Maria Eduarda. **Doença de Crohn: uma revisão narrativa sobre o papel das intervenções nutricionais**. 2022. Monografia (Medicina e Saúde) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

WALFISH, A. E.; ANTONIO, R. Doença de Crohn. **Manuais MSD**, 2022. Disponível em:

<<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/>

[doen%C3%A7a-inflamat%C3%B3ria-intestinal/doen%C3%A7a-de-crohn#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20de%20Crohn%20%C3%A9,obstru%C3%A7%C3%B5es%20intestinais%20podem%20estar%20presentes>>. Acesso em: 13 abr. 2023.](#)

WALL, Catherine L.; DAY, Andrew S.; GEARRY, Richard B. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 43, p. 7652, 2013.

WEDRYCHOWICZ, Andrzej; ZAJAC, Andrzed; TOMASIK, Przemyslaw. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, p. 1045-1066, 2016.

YAMAMOTO-FURUSHO, J. K. *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 82, n. 1, p. 46-84, 2017.

ZAMBONIN, Daniela *et al.* Preliminary study of short-and long-term outcome and quality of life after minimally invasive surgery for Crohn's disease: Comparison between single incision, robotic-assisted and conventional laparoscopy. **Journal of Minimal Access Surgery**, v. 16, n. 4, p. 364, 2020.

ZHANG, Yi-Zhen; LI, Yong-Yu. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 1, p. 91, 2014.

ZIBANDEH, Noushin *et al.* Human dental follicle mesenchymal stem cells alleviate T cell response in inflamed tissue of Crohn's patients. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 31, n. 5, p. 400, 2020.