

Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão

Nutrition therapy in inflammatory bowel diseases: review article

ABSTRACT

Objective: This article aims to discuss the role of nutrition therapy in Inflammatory Bowel Diseases according to its indications, contraindications, and the as main results obtained with prebiotics, probiotics, symbiotics and other nutritional interventions.

Data source: We performed a literature review using the databases Pubmed, Scielo and Lilacs. **Data synthesis:** Inflammatory Bowel Diseases are chronic illnesses that affect primarily the gastrointestinal tract and are divided in two most common forms of presentation: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. The chronic inflammation can cause intestinal lesions, anorexia, nutrients malabsorption, oxidative stress and higher energy consumption, increasing the risk of malnutrition. Nutritional status is directly associated with the disease severity and malnutrition is a serious complication of inflammatory bowel diseases that worsens the patients' prognosis. Nutritional therapy is used to prevent or treat the malnutrition, to correct macro and micronutrients deficits and to reverse some of the metabolic and pathological consequences of these diseases. In the majority of patients, the nutrition therapy has an adjuvant role combined to medical or surgical treatments, but in some specific situations it can be the main treatment. **Conclusions:** Despite the benefits of nutritional therapy, more meta-analysis and double-blind controlled studies about these diseases are required to assure the good results obtained in some of the published trials.

Keywords: Crohn's disease. Ulcerative colitis. Diet therapy.

RESUMO

Objetivo: O objetivo do artigo é discutir o papel da Terapia Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais de acordo com suas indicações e contra-indicações, bem como os principais resultados com prebióticos, probióticos, simbióticos e outras intervenções nutricionais nessas doenças. **Fonte dos dados:** Foi realizada busca por artigos nas bases de dados: Pubmed, Scielo e Lilacs. **Síntese dos dados:** Doenças Inflamatórias Intestinais são doenças crônicas que acometem principalmente o trato gastrointestinal e se dividem em duas formas mais comuns de apresentação: Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. A inflamação crônica pode causar lesões intestinais, anorexia, má absorção de nutrientes, estresse oxidativo e aumento do gasto energético, aumentando o risco de desnutrição. O estado nutricional está diretamente associado com a gravidade da doença e a desnutrição é uma complicação que piora o prognóstico do paciente. A terapia nutricional é utilizada para impedir ou corrigir a desnutrição, repor deficiências de macro e micronutrientes e reverter parte das consequências metabólicas patológicas dessas doenças. Na maior parte dos pacientes, a terapia nutricional atua como coadjuvante combinada ao tratamento clínico ou cirúrgico, mas em algumas situações específicas pode ser o principal tratamento. **Conclusão:** Apesar dos vários benefícios atingidos pelo uso da terapia nutricional, mais metanálises e estudos randomizados duplo cegos ainda são necessários para comprovar os efeitos de suplementos específicos, garantindo, dessa maneira, resultados positivos na sua aplicação.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Retocolite ulcerativa. Dietoterapia.

Lívia Alves Amaral Santos^{1*},
Mariana de Souza Dorna¹, Daniela
Salate Biagioni Vulcano¹, Laís
Augusti¹, Leticia de Campos
Franzoni¹, Fernanda Futino Gondo¹,
Fernando Gomes Romeiro¹, Lígia
Yukie Sasaki¹

¹Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual
Paulista - UNESP, Botucatu-SP,
Brasil

***Dados para correspondência:**
Lívia Alves Amaral Santos
Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina de
Botucatu-Rubião Júnior, CEP
18618-000, Botucatu-SP, Brasil
E-mail: livia.nutricao@gmail.com

INTRODUÇÃO

Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são doenças crônicas que acometem o trato gastrointestinal. As duas apresentações mais comuns são a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI). A DC caracteriza-se por envolvimento transmural e descontínuo, podendo atingir todo o trato gastrointestinal. Seus principais sintomas são diarreia, dor abdominal e perda de peso, podendo causar sintomas sistêmicos como mal-estar, anorexia, emagrecimento e febre. A RCUI consiste na inflamação da mucosa do cólon e do reto, causando lesões erosivas e sangramento intestinal. Seus principais sintomas são diarreia sanguinolenta, tenesmo, eliminação de muco, cólicas abdominais e urgência para evacuar.¹

A etiologia dessas doenças é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, além da microbiota intestinal e a resposta imune dos pacientes. A patogênese das DII está ligada a alterações do sistema imunológico digestivo, que desencadeia respostas inflamatórias inadequadas, graves e prolongadas em indivíduos geneticamente predispostos.²

Tem havido aumento da incidência e da prevalência das DII no mundo todo, possivelmente por fatores como industrialização, estresse, tabagismo, mudanças na dieta e no estilo de vida da população.³ O Brasil tem baixa prevalência de DII, apesar do aumento significativo da incidência nos últimos anos. Victoria et al.⁴ demonstraram taxas de incidência de 4,48 e 3,50 por 100.000 habitantes para RCUI e DC, respectivamente, e taxas de prevalência de 14,81 e 5,65 por 100.000 habitantes para RCUI e DC, respectivamente.

O curso clínico das DII varia com o tempo de evolução, o local de acometimento e outros fatores. Ambas as doenças geralmente apresentam períodos de exacerbação e remissão de intensidade variável. Podem apresentar complicações pela má absorção intestinal, como anemia e doenças ósseas metabólicas, além do risco aumentado de carcinoma intestinal.⁵

O processo inflamatório das lesões intestinais pode levar o paciente à desnutrição, não só pela atividade da doença, mas também por anorexia, má absorção de nutrientes, estresse oxidativo, necessidades nutricionais aumentadas e uso de medicamentos.

Até 70 a 80% dos pacientes perdem peso durante a doença, levando a algum grau de comprometimento nutricional.^{6,7} A prevalência de desnutrição fica em torno de 23% dos pacientes ambulatoriais e 85% dos hospitalizados.^{8,9} A desnutrição está associada ao retardo da melhora clínica e da recuperação pós-operatória, bem como à mortalidade e a maiores índices de complicações cirúrgicas.¹⁰

A nutrição adequada contribui para o melhor prognóstico dos pacientes. O cuidado nutricional é importante nas DII tanto na prevenção como no tratamento da desnutrição, das deficiências específicas de nutrientes e das alterações nos níveis de oligoelementos. O estado nutricional está diretamente relacionado com a gravidade da doença e sua piora pode contribuir para a deterioração da competência imune.⁸

Os benefícios da terapia nutricional na recuperação do estado nutricional dos pacientes com DII envolvem também o crescimento e desenvolvimento das crianças acometidas e a prevenção de complicações como osteoporose, deficiência de nutrientes, desnutrição e óbito. Mas ainda há dúvidas sobre as indicações, a constituição da dieta a ser utilizada e a eficácia dos prebióticos, probióticos, simbióticos e outras intervenções nutricionais, pois esses tipos de tratamento ainda não foram recomendados na prática clínica devido à ausência de estudos randomizados e revisões sistemáticas que comprovem os seus potenciais benefícios.

OBJETIVOS

Neste artigo é discutido o papel da Terapia Nutricional nas DII, abordando indicações, contra-indicações e resultados que suportem o uso da Nutrição Enteral (NE), Parenteral (NP) e de certos suplementos imunomoduladores. Apresentamos ainda análises sobre a terapia nutricional com prebióticos, probióticos, simbióticos e outras intervenções nutricionais nessas doenças.

MÉTODOS

O levantamento dos dados buscou primeiramente por metanálises, estudos randomizados duplo cegos, artigos de revisão e posteriormente os artigos de maior relevância sobre o assunto, dando sempre preferência aos artigos mais atuais que tratassem sobre a Terapia Nutricional nas DII. As bases de dados utilizadas foram Pubmed, Scielo e Lilacs.

REVISÃO

TERAPIA NUTRICIONAL ORAL

O foco da Terapia Nutricional Oral (TNO) é a recuperação nutricional e a manutenção do suporte nutricional adequado.⁶ Muitos pacientes acreditam que a alimentação oral é a causa dos sintomas das DII. Em estudo realizado por Jowett et al.¹¹, o leite foi o primeiro alimento a ser restringido pelos pacientes com RCUI, o que também foi observado em estudo realizado por Guerreiro et al.¹², em pacientes com DC. Além do leite, havia também restrição de legumes, verduras e frutas, porém, até o momento, não há comprovação científica de que essas restrições sejam úteis nas DII.¹³

O cuidado nutricional é de extrema importância, já que a perda de peso é recorrente principalmente entre pacientes hospitalizados e pode levar a complicações como desnutrição e deficiências alimentares, tanto de micronutrientes como de macronutrientes. Além disso, pacientes desnutridos apresentam recuperação e cicatrização mais lenta após cirurgia, aumentando o tempo de internação e os gastos hospitalares.¹³

Para esses pacientes recomenda-se aporte calórico de 25 a 30 kcal e ingestão de 1,0 a 1,5 g de proteínas por kg de peso ideal/dia, com menos de 20% das calorias totais em lipídeos.^{14,15} Baixas concentrações séricas de vitamina B12, D e folato já foram observadas nessa população. Níveis séricos reduzidos da proteína ligada ao retinol podem indicar deficiência da vitamina A e são encontrados principalmente na fase aguda da DC, causando prejuízos na integridade da mucosa, modificando a função imunológica intestinal e aumentando a exposição a antígenos e patógenos intestinais.¹⁶ Vitamina B12 e folato fazem parte do ciclo da homocisteína e a deficiência dessas duas vitaminas pode levar a hiperhomocisteinemia, que por sua vez pode causar trombozes e tromboembolismo. O método mais sensível para detectar a deficiência da vitamina B12 é pela dosagem de ácido metilmalônico, por isso essa dosagem deve ser realizada nos casos de anemia macrocítica e nos que não respondem adequadamente à suplementação de ferro.^{16,17} Pacientes com atividade inflamatória no íleo terminal, submetidos à retirada cirúrgica de mais de 60 cm dessa porção intestinal, costumam apresentar deficiência de vitamina B12, porém,

mesmo ressecções cirúrgicas menores estão associadas à má absorção dessa vitamina. Como a deficiência ocorre depois de anos de má absorção, a suplementação profilática tem sido indicada em situações de doença localizada no íleo e nos casos de ressecção desse segmento intestinal.¹⁰

A osteoporose atinge mais de 50% dos pacientes com DC e está relacionada à deficiência de cálcio e vitamina D. O metabolismo ósseo pode ser alterado por vários fatores, como uso de corticoides, inflamação, idade, desnutrição, má absorção intestinal, baixa ingestão de nutrientes, atividade física limitada, alterações hormonais e fatores genéticos. O uso de corticoides por esses pacientes é comum, podendo levar à resistência aos efeitos da vitamina D, aumento do paratormônio (PTH) e redução dos níveis de cálcio. Nesses casos, pode ser necessária a suplementação de vitamina D, apesar de doses elevadas não serem recomendadas por muito tempo. Para pacientes com má absorção intestinal, doses de vitamina D entre 2000 e 4000 UI podem ser utilizadas diariamente para garantir os níveis de normalidade.^{16,17}

Entre os casos mais graves, 14 a 33% têm deficiência de magnésio e 3 a 5% deficiência de zinco, como consequência de diarreia crônica, fístulas, intestino curto, supercrescimento bacteriano e má absorção.¹⁶ A perda crônica de sangue pelo trato gastrointestinal, muitas vezes de forma oculta, leva à deficiência de ferro, causando anemia microcítica. Outras causas como a descamação do epitélio intestinal inflamado e a má absorção ocorrem em menor frequência. O tratamento da anemia geralmente é realizado com sulfato ferroso (300 mg/ dia), mas em casos de intolerância, a administração de ferro parenteral pode ser realizada.¹⁰ Na Tabela 1 são mostradas as recomendações e as doses de suplementação oral das vitaminas, minerais e oligoelementos para casos de doença de Crohn.

Quando o consumo de calorias e proteínas não atender às necessidades nutricionais do indivíduo como forma de manter a massa corporal, a administração de suplementos orais deve ser iniciada.¹⁸ Segundo Harries et al.¹⁹, alcançar 600 kcal diariamente por meio de suplementação oral é uma opção tolerável na DC em remissão. Quantidades superiores de calorias são aceitáveis, desde que por um curto período, na fase aguda da DC.¹⁹

Tabela 1. Necessidade e suplementação de vitaminas, minerais e oligoelementos na Doença de Crohn.

Vitaminas	Recomendação diária	Suplementação oral
Vitamina B 12	3 mcg	1000 mcg/dia
Vitamina D	400 UI	400-4000 UI
Folato	400 mcg	1 mg/dia
Minerais	Recomendação diária	Suplementação oral
Cálcio	800-1500 mg/dia	1500-2000 mg/dia
Magnésio	400 mg	150 mg/ 4 x ao dia
Oligoelementos	Recomendação diária	Suplementação oral
Ferro	10-15 mg	300 mg 1 a 3 x ao dia
Zinco	15 mg	50 mg/dia

Adaptado de Eiden AK, 2003¹⁷.

NUTRIÇÃO ENTERAL E PARENTERAL

A nutrição enteral (NE) na DC em atividade, bem como no pré-operatório e na fase de remissão da doença, proporciona melhora do estado nutricional e da qualidade de vida²⁰, além disso, é indicada em casos em que a alimentação oral não é possível. Entre seus benefícios, pode induzir a remissão da doença intestinal, recuperar a composição corporal, atuar na cicatrização de lesões da mucosa e reduzir níveis de citocinas inflamatórias.²¹

A NE exclusiva fornecida pela sonda pode ser mantida pelo período de 6 a 8 semanas e seu uso em crianças é uma opção eficaz por evitar os efeitos colaterais dos corticosteroides. Tem sido associada à recuperação da mucosa, alterações da microbiota intestinal, ganho de peso, aumento dos níveis séricos de vitamina D e do período de remissão na DC.²²

Por outro lado, em pacientes adultos, os Consensos seguidos na Europa e na América do Norte não indicam a NE na DC como terapia primária, mas sim em casos em que o paciente se recusa a receber terapia medicamentosa ou como forma de complementar a alimentação. Esses achados foram baseados em revisão sistemática da Cochrane que encontrou superioridade dos corticoides quando comparado com a NE exclusiva como forma de induzir a remissão clínica.^{23,24} Três metanálises em pacientes adultos com DC ativa compararam diferentes fórmulas enterais com

o uso de corticosteroides. As taxas de remissão com o uso da NE exclusiva foram de 53 a 80%, mas ficaram abaixo dos resultados obtidos com o uso de corticosteroides.^{25,26}

Em estudo de revisão comparando o uso de dietas poliméricas ou oligoméricas, com diferentes teores de proteína e gordura utilizados na dieta de pacientes com DC em atividade, os resultados não mostraram melhora pelo uso dessas dietas. Portanto, não há diferença significativa no uso da NE com aminoácidos, peptídeos e proteínas íntegras nas DII, e as proteínas podem ser utilizadas normalmente para esses pacientes.²⁰

Em estudo sobre o possível efeito da dieta elementar na DC, 51 pacientes com doença em remissão foram randomizados para receber metade de suas necessidades calóricas através de dieta elementar (n=26) ou dieta livre, sem restrições (n=25). Após 2 anos de acompanhamento foi possível verificar que a taxa de manutenção de remissão foi maior naqueles que receberam 50% das calorias por meio de dieta elementar, sem efeitos adversos durante o acompanhamento.²⁷ Por serem resultados de um único ensaio clínico, novos estudos ainda são necessários para comprovar esses achados.

Na impossibilidade de uso de NE, como em casos de obstrução intestinal, síndrome do intestino curto, dismotilidade grave, fístulas intestinais de alto débito, anastomoses cirúrgicas com risco de

deiscência ou no jejum pré-operatório, está indicada a nutrição parenteral (NP).¹⁰

A NP na fase pré-operatória está indicada para pacientes com maior risco de complicações cirúrgicas, ou seja, aqueles com perda ponderal de pelo menos 10% do peso nos últimos 3 a 6 meses, IMC menor que 18,5 kg/m² ou albumina sérica abaixo de 3,0 g/dL. A NP pré-operatória reduz as taxas de complicações e a extensão da ressecção intestinal, diminuindo assim o tempo de internação.¹⁰ Nos pacientes com DC fistulizante, o uso da NP obteve redução da atividade da doença, aumento do peso corporal e elevação da albumina sérica.²⁸ Embora em termos de eficácia clínica os corticoides sejam superiores, a NP pode ser a única opção de tratamento para pacientes com contraindicação ao uso dos corticoides.^{26,29}

Acreditava-se que pacientes com DC em atividade inflamatória deveriam permanecer em jejum e em uso de NP com o intuito de preservar a mucosa intestinal. No entanto, em estudo comparando o uso de NP, NE ou dieta oral não houve vantagens em manter os pacientes com NP e jejum oral.²⁹ Posteriormente, foi sugerido inclusive que o jejum poderia favorecer a hipoplasia do epitélio intestinal, sendo importante a presença de nutrientes no trato gastrointestinal para recuperação nutricional e manutenção do trofismo epitelial intestinal.¹⁰

Na RCUI a NE não deve ser recomendada como terapia primária, mas sim nos casos de baixa ingestão alimentar para recuperação nutricional.²⁰ A NP pode ser recomendada em casos de pré ou pós-operatório para evitar distúrbios nutricionais ou promover sua recuperação, não havendo indicação comprovada no controle da atividade ou na indução de remissão da doença.³⁰

TGF- β

Um polipeptídeo presente justamente no leite, chamado fator transformador de crescimento beta 2 (TGF- β 2), tem ação oposta ao fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que é o responsável por parte dos sintomas nas DII. Um estudo brasileiro avaliou a ação imunomoduladora de lactobacilos (NCDO 2118) administrados durante 4 dias a ratos em período de remissão de colite e mostrou que essa cepa foi capaz de aumentar as células T CD4+ reguladoras, a produção de interleucina 10 e a forma

latente do TGF- β nos linfonodos mesentéricos e no baço dos animais, e esses efeitos se mostraram benéficos nesse modelo de retocolite.³¹

Outro estudo investigou a capacidade de três tipos de dieta enteral ricas em TGF- β induzirem remissão clínica e melhorarem a cicatrização da mucosa em crianças com doença de Crohn. As dietas (ALL110, Modulen IBD e ACD004) eram poliméricas, enriquecidas com TGF- β , apresentavam caseína como fonte de proteína e não continham lactose. Os autores observaram redução das citocinas pró-inflamatórias após o uso do suplemento Modulen IBD, sugerindo que essa dieta poderia ter algum papel na indução da remissão clínica da doença.³² Entretanto, uma das principais críticas foi o fato de não ser um estudo controlado.

Estudo retrospectivo realizado em crianças e adolescentes com DC mostrou que a suplementação oral com dieta polimérica enriquecida com TGF- β 2 (Modulen) foi associada a melhora dos sintomas e dos índices de avaliação da doença (PCDAI- Índice Pediátrico da Atividade da Doença de Crohn) quando comparado aos indivíduos controles, com possível atuação na indução e manutenção da remissão clínica da doença.³³ Obviamente os resultados foram vistos com ressalvas, pelo fato de ser um estudo retrospectivo.

O único estudo prospectivo, randomizado e controlado de dieta enriquecida com TGF- β 2 comparou esse tratamento ao uso de corticoide em 28 crianças e adolescentes com doença de Crohn. Os tratamentos foram de 10 semanas, sendo que no grupo controle foi utilizada metilprednisolona (na dose de 1,6 mg/kg/dia por 4 semanas, com reduções de dose a seguir). A dieta utilizada foi novamente o Modulen. Os resultados nos dois grupos foram semelhantes, então o fato da dieta ter menos efeitos colaterais que o corticoide fez com que os autores sugerissem que novos estudos deveriam ser feitos para comprovar o benefício do uso isolado desse tipo de dieta para o tratamento da doença de Crohn.³⁴

Portanto, apesar de alguns resultados iniciais terem sido animadores, de acordo com os Guidelines da ESPEN sobre DII, a falta de mais estudos sobre o assunto ainda não permite a indicação do uso de TGF- β 2 em DII.²⁰

TERAPIA NUTRICIONAL COM PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

PREBIÓTICOS

Prebióticos são carboidratos não digeríveis que promovem o crescimento de certas bactérias no cólon, proporcionando benefícios à saúde. Atuam na proliferação de bactérias benéficas, preservação da mucosa intestinal, manutenção de eletrólitos e fluidos intestinais, defesa contra micro-organismos patogênicos, estimulação da imunidade e de certas propriedades nutricionais no trato gastrointestinal.^{35,36}

Os prebióticos mais estudados são a inulina, psyllium, oligofrutose e lactulose. Sociedades ocidentais recomendam o consumo de 3 a 13g diários destas substâncias, que podem ser encontradas na banana, alho poró, alcachofra, fêculas e fibras dietéticas, entre outros.³⁵ Nem todos os prebióticos possuem ação anti-inflamatória comprovada nas DII.^{37,38} As evidências provêm de estudos experimentais com utilização de prebióticos variados e demonstram diminuição da inflamação histológica e bioquímica, com aumento da concentração de bifidobactérias ou lactobacilos.

Em estudo com 10 portadores de DC ileocolônica em atividade, que ingeriram 15 g/dia de frutooligosacarídeos (FOS) durante 2 semanas, houve aumento das bifidobactérias e alteração na função das células dendríticas, com consequente redução da atividade da doença.³⁶ Por outro lado, Ten Bruggencate et al.³⁹, não recomendam o uso deste prebiótico por terem observado aumento da fermentação colônica, resultando em malefícios à mucosa do ceco e do cólon em ratos. Novos estudos devem ser realizados para melhor avaliação dos efeitos do uso de FOS nas DII.

A cevada germinada é um prebiótico rico em glutamina e hemicelulose, que foi testado em ratos com colite, permitindo controle da diarreia e dos danos à mucosa quando comparado a uma mistura de probióticos com lactobacilos e *C. butyricum*.⁴⁰ Ensaio multicêntrico analisaram a cevada germinada em doentes com RCUI e concluíram que a cevada pode contribuir para diminuir a gravidade da doença, aumentar as bifidobactérias e *Enbacterium limosum*, e prolongar a remissão da doença.⁴¹

PROBIÓTICOS

Os probióticos são micro-organismos vivos presentes em alimentos como o iogurte e leites fermentados. Atuam na imunomodulação intestinal evitando a translocação bacteriana, favorecendo a recuperação da permeabilidade intestinal, suprimindo algumas cepas bacterianas e a produção de citocinas como o TNF- α , levando ao aumento da imunoglobulina A e da interleucina 10 (IL-10). As cepas mais utilizadas são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O uso de probióticos nas DII tem sido estudado como uma possível forma de equilibrar a microbiota intestinal, contribuir com a terapia medicamentosa e manter a remissão da doença.^{35,42}

Em estudo realizado por Venturi et al.⁴³ sobre probióticos na RCUI, a maioria dos pacientes que recebeu VSL#3 como probiótico permaneceu em remissão da doença. Kühbacher et al.⁴⁴ mostraram que o consumo diário de VSL#3 elevou a quantidade e a diversidade das bactérias anaeróbias e reduziu a flora fúngica em pacientes com bolsite, que é o termo utilizado para descrever a presença de inflamação da bolsa construída durante intervenção cirúrgica utilizando parte do íleo terminal, para que o paciente permaneça com um reservatório intestinal, mesmo que artificial, após a retirada completa do cólon e da maior parte do reto.⁴⁵ Em estudo realizado por Kruis et al.⁴⁶, o uso isolado de *Escherichia coli* Nissle 1917 foi comparado ao uso de mesalazina, obtendo menor risco de recidiva com o probiótico. Rembacken et al.⁴⁷ tiveram o mesmo resultado utilizando *Escherichia coli* Nissle 1917 comparada à mesalazina, como forma de evitar recidivas em pacientes com RCUI.

Em metanálise sobre probióticos em DII contendo 13 artigos, 7 avaliaram o uso de probióticos como indutor da remissão na RCUI. Dos 399 pacientes estudados, 219 receberam probióticos e 180 receberam tratamento padrão ou placebo. As taxas de remissão não tiveram diferença significativa. Na avaliação das taxas de recorrência da RCUI, 390 pacientes receberam probióticos e 319 receberam tratamento padrão ou placebo. Apenas 27,9% dos pacientes mantiveram a remissão com o uso de probióticos, contra 39,2% do grupo controle ($p=0,01$).⁴⁸ Em metanálise sobre RCUI não houve superioridade dos probióticos

comparados ao grupo controle tratado com mesalazina na indução da remissão ou controle da atividade da doença.⁴⁹

Na manutenção da remissão na DC, estudo controlado duplo cego dividiu os pacientes em remissão da doença em 2 grupos: um que recebeu mesalazina 3 g/dia e outro em que a mesalazina foi associada ao *Saccharomyces boulardii* (1g/dia). Após 6 meses de tratamento, as taxas de recidiva foram de 38% no grupo mesalazina contra 7% no grupo mesalazina e probiótico ($p=0,04$).⁵⁰

Malchow⁵¹ suplementaram *E. coli* Nissle 1917 em 28 pacientes com DC. Nesse estudo, todos os indivíduos em atividade inflamatória receberam prednisona, sendo que as doses foram reduzidas progressivamente de acordo com protocolo próprio. Recebendo ou não o tratamento inicial com prednisona, os pacientes foram randomizados para receber o probiótico ($n=16$) ou placebo ($n=12$). Dois pacientes já estavam em remissão quando foram incluídos. Os resultados mostraram que 85,7% dos que receberam *E. coli* Nissle 1917 entraram em remissão da doença, que também ocorreu em 91,7% do grupo placebo. Porém houve 33% de recidiva da doença no período de um ano no grupo probiótico e 63,6% no grupo que recebeu o placebo. Em metanálise composta por 7 ensaios clínicos randomizados foi avaliado o uso dos probióticos *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus* GG, *E. coli* Nissle 1917 e *Saccharomyces Boulardii* na manutenção da remissão na DC. Os resultados não mostraram nenhum benefício na manutenção da remissão e o consumo de *Lactobacillus* GG foi associado a alguns efeitos colaterais.⁵²

Sobre a indução de remissão na DC, em revisão da Cochrane contendo 12 ensaios clínicos randomizados com probióticos (*Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Streptococcus salivarius spp*, VSL#3, *Saccharomyces boulardii* e *E. Coli* Nissle 1917) versus placebo ou outra intervenção, os autores não encontraram evidências suficientes para a indicação de probióticos na indução de remissão.⁵³

Da mesma forma, em revisão da Cochrane realizada por Naidoo et al.⁵⁴ com estudos sobre manutenção da remissão na RCUI, não foi possível mostrar benefícios com o uso dos probióticos. Essa revisão incluiu 4 estudos, totalizando 587 pacientes e com a duração dos estudos variando

de 3 a 12 meses. Devido ao número relativamente pequeno de pacientes, os poucos eventos adversos observados e o alto risco de viés entre os estudos analisados, foi possível concluir que não há dados suficientes que garantam a eficácia dos probióticos para manter a remissão na RCUI.

SIMBIÓTICOS

O simbiótico é a junção de probióticos com prebióticos. Alguns exemplos são bifidobactérias com galactooligosacarídeos, bifidobactérias com frutooligosacarídeos e *Lactobacillus* com lactitol.

Estudo randomizado duplo cego realizado por Furrer et al.⁵⁵ mostrou benefícios no uso de simbióticos na RCUI. Os pacientes receberam *Bifidobacterium longum*, inulina e oligofrutose. Houve diminuição das concentrações de TNF- α e Interleucina 1b, com melhora endoscópica das lesões. Outro estudo em pacientes com RCUI distal aguda mostrou redução da diarreia sanguinolenta apresentada pelos pacientes que utilizaram simbióticos de várias formulações, 2 vezes ao dia, por um período de 2 semanas.⁵⁶

Fujimori et al.⁵⁷ realizaram estudo sobre qualidade de vida de 120 pacientes com RCUI, comparando o efeito das terapias prebiótica (*Psyllium*) versus probiótica (*Bifidobacterium longum*) versus simbiótica (*Psyllium* e *Bifidobacterium longum*), mostrando benefícios na função intestinal no grupo prebiótico ($p=0,04$), na função emocional no grupo probiótico ($p=0,03$) e na função sistêmica e emocional no grupo simbiótico ($p=0,008$ e $p=0,02$), com redução da proteína C reativa somente no grupo simbiótico ($p=0,04$). Mesmo frente a esses resultados, mais pesquisas são necessárias para justificar o consumo de simbióticos nas DII.¹

TERAPIA NUTRICIONAL COM GLUTAMINA

A glutamina é o aminoácido não essencial mais encontrado no corpo humano. Fornece energia para linfócitos e enterócitos, porém, resultados de metanálise mostram que apesar dos benefícios relatados como diminuição das infecções hospitalares entre os pacientes críticos, não houve diminuição da mortalidade. Além disso, dosagens acima de 0,5g/Kg/dia aumentaram a mortalidade nesses pacientes. Portanto, a suplementação de glutamina em pacientes críticos é controversa e pode ser

influenciada pela população estudada, pelo tipo de nutrição e pela dosagem da glutamina.⁵⁸

Em estudo com portadores de DC, oito pacientes foram orientados a consumir 200 mL de suplemento com 30g de glutamina por 4 semanas. Não houve benefício na diminuição do estresse oxidativo ou da inflamação da mucosa.⁵⁹ Em estudo duplo cego, sete pacientes receberam glutamina 7g, três vezes ao dia e outro grupo de 7 pacientes recebeu placebo, por quatro semanas. Os autores não encontram efeitos significativos na permeabilidade intestinal, atividade da doença, valores de proteína C reativa ou alteração do estado nutricional dos pacientes.⁶⁰

Em estudo randomizado desenvolvido por Ockenga et al.⁶¹, foram selecionados 39 indivíduos, dos quais 24 (19 com DC e 5 com RCUI) estavam com doença em atividade e receberam NP com 0,3 g/kg de L-alanina-L-glutamina por 47 dias, sendo comparados ao grupo controle que recebeu NP padrão, normoproteica, sem glutamina. Não houve diferença nos níveis plasmáticos de glutamina, permeabilidade intestinal, parâmetros nutricionais, indicadores inflamatórios, atividade da doença ou tempo de administração da NP.

Para avaliar a permeabilidade intestinal em pacientes com DC em remissão, um ensaio clínico randomizado dividiu os pacientes em 2 grupos de 14 indivíduos: um grupo recebeu glutamina (0,5 g/kg/dia) e o outro recebeu proteína do soro do leite (1g/kg/dia), por 2 meses. A permeabilidade intestinal foi avaliada através da razão de excreção de manitol sobre lactulose (RML) na urina, e a morfometria foi analisada por sistema de análise computadorizada. Após 2 meses, a RML melhorou em ambos os grupos (glutamina: $p=0,0012$; soro de leite: $p=0,0063$), assim como a morfometria ($p=0,001$ e $p=0,009$, respectivamente).⁶²

TERAPIA NUTRICIONAL COM ÔMEGA 3

O ômega-3 (w-3) é um ácido graxo de cadeia longa, composto pelo ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA). A principal fonte natural são peixes marinhos de águas profundas. Tem como principal função produzir eicosanoides, leucotrienos e tromboxanos, que promovem diminuição da ação dos leucócitos e das citocinas inflamatórias TNF- α e interleucina-1, com ação antioxidante e anti-inflamatória.⁶³

No artigo de revisão de Belluzzi et al.⁶⁴, observou-se que o w-3 estava associado com a diminuição de leucotrieno e de tromboxano, além da inibição de IL-1b, TNF- α e radicais livres, evitando a recidiva inflamatória na DC e na RCUI. Porém, os autores alertam que são necessários novos estudos devido às diferenças encontradas nos desenhos dos trabalhos avaliados, nas formulações do w-3, nas doses administradas e nos efeitos colaterais.

Em revisão sistemática publicada por Turner et al.⁶⁵, foram analisados 6 estudos com DC e 3 estudos com RCUI em remissão clínica e acompanhamento por 6 meses, incluindo suplementação de qualquer forma de w-3. Houve redução significativa do risco de recidiva nos pacientes com DC no prazo de 1 ano ($p=0,03$), mas esse resultado não foi observado na RCUI ($p=0,96$). Os autores concluíram que faltam dados que garantam o uso do w-3 como forma de manter a remissão, tanto na RCUI como na DC.

O estudo de Uchiyama et al.⁶⁵ avaliou a composição lipídica da membrana de eritrócitos de 20 pacientes recentemente diagnosticados com DII, que inicialmente estavam sem interferência na dieta e depois receberam w-3. Também foram avaliados 230 pacientes com DII previamente diagnosticada (168 RCUI e 62 DC) após intervenção de 12 a 18 meses, com dieta mantendo proporção semelhante de w-3 (5,1 g/dia) e w-6 (5,5 g/dia). Esse grupo foi subdividido em casos de remissão e recidiva. Segundo os autores, a razão w-3/w-6 na membrana dos eritrócitos é um marcador de atividade inflamatória, e valores mais altos dessa razão diminuiriam a atividade da doença. Como o ácido araquidônico é produzido a partir do w-6, a menor proporção de w-6 nas membranas celulares indicaria menor atividade inflamatória e, aumentando a proporção de w-3, seria possível inibir as reações envolvidas na cascata do ácido araquidônico, proporcionando efeitos anti-inflamatórios.

Para atingir esse objetivo, os autores sugerem o uso de dietas com razão w-3/w-6 em torno de 1 ou um pouco acima desse valor, pois valores de 1,5 ou mais, dificilmente seriam alcançados e envolveriam a restrição de w-6. Os pacientes recentemente diagnosticados tiveram aumento da razão de w-3/w-6 depois da intervenção dietética ($p<0,001$). Nos pacientes já acompanhados por mais tempo, a razão w-3/w-6 nas membranas celulares foi maior nos pacientes em remissão

do que naqueles que tiveram recidiva da doença ($p < 0,001$), mostrando que a suplementação aumentou a razão de w-3/w-6 na membrana dos eritrócitos dos indivíduos e que essa razão é menor quando ocorrem recidivas da DII.

Feagan et al.⁶⁶ analisaram os estudos EPIC-1 e EPIC-2, realizados em 98 centros do Canadá, Europa, Israel e Estados Unidos. Foram administrados 4 g/dia de w-3 ou placebo por 58 semanas para pacientes com DC em remissão clínica, ou seja, com Índice de Atividade da DC (CDAI) menor que 150. No primeiro estudo, 188 pacientes consumiram o w-3 e 186 o placebo e, no segundo estudo, 189 pacientes receberam w-3 e 190, placebo. Em ambos, as taxas de recaída foram próximas, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,30$ e $p = 0,48$), mostrando que o w-3 não foi capaz de evitar a recidiva na DC.

Estudo randomizado sobre o uso do w-3 na RCUI incluindo pacientes com atividade leve a moderada comparou o w-3 (180 mg de ácido eicosapentanoico e 120 mg de ácido docosahexaenoico) com a mesalazina. Os autores avaliaram 10 pacientes que receberam mesalazina 2g/dia ou w-3 5,4g/dia, durante 2 meses. A atividade da doença foi avaliada através de parâmetros clínicos e laboratoriais, sigmoidoscopia, aspectos histológicos e turnover de proteínas. O grupo w-3 apresentou maiores indicadores de atividade da doença. O estudo conclui que o tratamento com mesalazina foi superior ao w-3 para tratamento da atividade da doença.⁶⁷

Ao contrário desses achados, um ensaio duplo cego avaliou 18 pacientes com RCUI distal em atividade clínica que receberam óleo de peixe (EPA 3,2g e DHA 2,4g) ou óleo de girassol (placebo). O objetivo foi avaliar a ação do w-3 na modulação da citotoxicidade natural e na atividade da doença, analisada através de avaliações mensais (escores clínico e endoscópico) e avaliação histológica de biópsias da mucosa, medindo a atividade de células natural killer (NK) e células “lymphokine-activated killer” (LAK). Após 6 meses do consumo de w-3, houve melhora na atividade clínica, diminuição dos escores endoscópico e histológico, diminuição do número de células circulantes CD56+ e CD16+ e melhora da atividade citotóxica das células NK.⁶⁸

Ainda que alguns desses estudos apontem benefícios, não há evidências suficientes que suportem

o uso do w-3 na prática clínica como tratamento das DII, seja na indução ou na manutenção da remissão. Mais estudos são necessários para sua indicação nas DII.

NUTRIÇÃO PARENTERAL COM EMULSÕES LIPÍDICAS (SMOF)

A NP enriquecida com emulsões lipídicas, óleo de soja, triglicerídeos de cadeia média, azeite e óleo de peixe, (Soybean/MCT/Olive oil/Fish emulsion- SMOF) poderia ser usada para reduzir a inflamação endotelial e os mediadores pró inflamatórios, diminuindo a resposta inflamatória e trombótica, preservando a microperfusão tecidual e a imunidade e tendo, ainda, efeitos antioxidantes. Foram demonstrados benefícios clínicos nas doenças crônicas inflamatórias e em casos de trauma e sepse.⁶⁹ Porém, em avaliação por metanálise houve maiores taxas de complicações associadas à desnutrição nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos que receberam SMOF comparados aos que receberam fórmulas padrão. A controvérsia reside no fato das fórmulas padrão serem ricas em óleo de soja e w-6, o que poderia favorecer o aumento da atividade inflamatória dos eicosanoides e aumento do estresse oxidativo.⁷⁰

Ainda não existem estudos específicos de NP com SMOF nas DII, porém, algumas situações mais graves na DC podem ser semelhantes à síndrome do intestino curto pela necessidade de intervenções cirúrgicas com retirada de grande parte do intestino ou pela presença de fístulas entero-entéricas, permitindo a passagem direta de nutrientes do intestino delgado proximal para o cólon. Mesmo assim, apesar dos aparentes benefícios do uso de NP com emulsões lipídicas nesses casos, não há evidências suficientes que suportem seu uso em DII, seja para induzir a remissão da doença ou para mantê-la em remissão.

RECOMENDAÇÕES

A Terapia Nutricional nos pacientes com DII é de extrema importância, e o objetivo desta revisão foi mostrar alguns dos resultados e controvérsias sobre o consumo de novas propostas terapêuticas que ainda não são completamente elucidadas e recomendadas na prática clínica. É frequente o desenvolvimento de complicações das DII, como déficits nutricionais e desnutrição, associadas

com manifestações extraintestinais e restrições alimentares, comprometendo o estado nutricional dos pacientes. Nesses casos, a suplementação alimentar é recomendada, principalmente como forma de evitar a progressão da desnutrição.

Se o intestino estiver preservado e a ingestão alimentar for baixa, a via preferencial é a enteral, tanto na DC como na RCUI. Apesar da superioridade da terapia medicamentosa com corticoides, a NE tem como objetivo manter a remissão na DC. Na impossibilidade de alimentação via oral ou entérica, a NP total ou de apoio pode ser mandatória, porém, mais estudos são necessários sobre seus benefícios em situações de fístulas e comprometimento nutricional grave no pré-operatório.

Em relação à glutamina, a maioria dos estudos são controversos em modelos experimentais, gerando várias hipóteses. O mesmo foi observado quanto aos prebióticos, probióticos e simbióticos, pois nem todas as estirpes bacterianas possuem efeitos

benéficos e nem podem, ainda, ser administradas com segurança e eficiência nas DII.

Pesquisas com o w-3 mostram redução da atividade e manutenção da remissão das DII, tanto na DC como na RCUI, porém, não podem ainda indicar seu consumo. Em caso de NP enriquecida com emulsões lipídicas, há poucas referências nas DII, ainda insuficientes para justificar sua indicação.

Portanto, apesar de vários benefícios atingidos pelo uso da terapia nutricional nas DII, mais revisões sistemáticas e estudos randomizados duplo cegos ainda são necessários para comprovar os efeitos de suplementos específicos, garantindo, dessa maneira, resultados positivos na sua aplicação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Faculdade de Medicina de Botucatu pelo constante apoio às atividades de pesquisa desenvolvidas na instituição.

REFERÊNCIAS

1. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J Food Microbiol.* 2007;115(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.006>. PMID:17137666.
2. Burgos MGPA, Salviano FN, Belo GMS, Bion FM. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Rev Bras Nutr Clin.* 2008;23(3):184-9.
3. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR. Review article: diet and inflammatory bowel disease – epidemiology and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(2):99-112. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04035.x>. PMID:19438426.
4. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Midwestern of São Paulo state. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):20-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032009000100009>. PMID:19466305.
5. Lucendo AJ, Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2081-8. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.2081>. PMID:19418580.
6. Lochs H. Basics in clinical nutrition: nutritional support in inflammatory bowel disease. *e-SPEN Eur J Clin Nutr Metab.* 2010;5(2):100-3.
7. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to Zinc. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1961-81. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.22906>. PMID:22488830.
8. Salviano FN, Burgos MG, Santos EC. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):99-106. PMID:17962852.
9. Elia PP, Fogaça HS, Barros RG, Zaltman C, Elia CS. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(4):332-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032007000400010>. PMID:18317653.
10. Silva MLT, Vasconcelos MIL. Nutrição na doença inflamatória intestinal. In: Cardozo CP, Sobrado CW, editores. *Doença inflamatória intestinal*. Barueri: Manole; 2012. p. 299-339.
11. Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr.* 2004;23(2):161-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00132-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00132-8). PMID:15030955.
12. Guerreiro C, Valonqueiro A, Costa M. Dietary changes in patients with Crohn's Disease (CD): impact in macro and micronutrient intake. *Clin Nutr.* 2005;24(4):636.

13. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):561-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2006.03.001>. PMID:16782529.
14. Caruso L. Distúrbios do trato digestório. In: Cuppari L, editor. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM – UNIFESP.* 3. ed. Barueri: Manole; 2014. p. 297-325.
15. Bafutto M. A importância da nutrição no tratamento das DII. In: *IV Curso Pré- Congresso do GEDIIB-SBAD. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil; 2013 Nov 23; Goiânia. São Paulo: GEDIIB; 2013.*
16. Basson A. Nutrition management in the adult patient with Crohn's disease. *South Afr J Clin Nutr.* 2012;25(4):164-72.
17. Eiden KA. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Pract Gastroenterol.* 2003;17:67-9.
18. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, Mucerino DR, Habr-Gama A, Kiss DR. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002;57(4):187-98. <http://dx.doi.org/10.1590/S0041-87812002000400009>. PMID:12244339.
19. Harries AD, Danis V, Heatley RV, Jones LA, Fifield R, Newcombe RG, et al. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. *Lancet.* 1983;1(8330):887-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91325-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91325-9). PMID:6132218.
20. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006;25(2):260-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.007>. PMID:16698129.
21. Bannerjee K, Camacho-Hübner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):270-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200403000-00007>. PMID:15076624.
22. Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7652-60. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7652>. PMID:24282355.
23. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis.* 2010;4(1):28-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>. PMID:21122489.
24. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):465-83, quiz 464, 484. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.168>. PMID:19174807.
25. Fernandez-Banares F, Cabré E, Esteve-Comas M, Gassul MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19(5):356-64. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607195019005356>. PMID:8577011.
26. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD000542. PMID:11686966.
27. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(9):1333-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03120.x>. PMID:17059514.
28. McIntyre PB, Ritchie JK, Hawley PR, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Management of enterocutaneous fistulas: review of 132 cases. *Br J Surg.* 1984;71(4):293-6. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800710416>. PMID:6423028.
29. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1988;29(10):1309-15. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.29.10.1309>. PMID:3143625.
30. Van Gossum AV, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesend P, Krznaric Z, Messingf B, et al. Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):415-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.022>. PMID:19515465.
31. Luerce TD, Gomes-Santos AC, Rocha CS, Moreira TG, Cruz DN, Lemos L, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. *Gut Pathog.* 2014;6(1):33. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-4749-6-33>. PMID:25110521.
32. Fell JM. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(4 Supl):S126-8,

- discussion S129-33, S184-8. <http://dx.doi.org/10.1177/01486071050290S4S126>. PMID:15980274.
33. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):503-7. PMID:18751627.
 34. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):744-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.03.010>. PMID:16682258.
 35. Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, Botsios D. Nutritional modulation of the inflammatory bowel response. *Digestion*. 2011;84(2):89-101. <http://dx.doi.org/10.1159/000323456>. PMID:21494040.
 36. Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):701-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03042.x>. PMID:16918875.
 37. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(3):348-55. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.074971>. PMID:16162680.
 38. Stefe CA, Alves MAR, Ribeiro RL. Probióticos, prebióticos e simbióticos- artigo de revisão. *Saúde Ambient Rev*. 2008;3(1):16-33.
 39. Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Van der Meer R. Dietary fructooligosaccharides increase intestinal permeability in rats. *J Nutr*. 2005;135(4):837-42. PMID:15795444.
 40. Kanauchi O, Nakamura T, Agata K, Mitsuyama K, Iwanaga T. Effects of germinated barley foodstuff on dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *J Gastroenterol*. 1998;33(2):179-88. <http://dx.doi.org/10.1007/s005350050067>. PMID:9605946.
 41. Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, Fujiyama Y. A new prebiotic from germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(8):818-24. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02709.x>. PMID:12164955.
 42. Damaskos D, Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora 'on the scope'. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):453-67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03096.x>. PMID:18279467.
 43. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zuconi E, Brigidi P, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(8):1103-8. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00560.x>. PMID:10468688.
 44. Kühbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut*. 2006;55(6):833-41. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.078303>. PMID:16401690.
 45. Pawelka D, Bednarz W, Krawczyk Z, Rzeszutko M, Olewinski R, Czopnik P. Ileal pouch morphology and microbiology in ulcerative colitis patients. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(2):267-74. <http://dx.doi.org/10.17219/acem/40399>. PMID:25931359.
 46. Krus W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53(11):1617-23. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.037747>. PMID:15479682.
 47. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9179):635-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06343-0). PMID:10466665.
 48. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(15):1908-15. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i15.1908>. PMID:20397271.
 49. Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *Neth J Med*. 2007;65(11):411-8. PMID:18079563.
 50. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45(7):1462-4. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005588911207>. PMID:10961730.
 51. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*: A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol*. 1997;25(4):653-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199712000-00021>. PMID:9451682.
 52. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):1-2. PMID:17054217.

53. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):1-2. PMID:18646162.
54. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):1-2. PMID:22161412.
55. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, et al. Symbiotic therapy (Bifidobacterium longum/1) Synergy initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut.* 2005;54(2):242-9. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.044834>. PMID:15647189.
56. Pathmakanthan S, Walsh M, Bengmark S, Willemse PJ, Bardhan K. Efficacy and tolerability treating acute distal ulcerative colitis with synbiotic enema's: a pilot trial. *Gut.* 2002;51:A307.
57. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition.* 2009;25(5):520-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2008.11.017>. PMID:19201576.
58. Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR, et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014;18(1):2-13. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13185>. PMID:24401636.
59. Roggenbuck C, Lammert F, Berthold H, Giese T, Stallmach A, Stehle P, et al. High-dose oral supplementation of antioxidants and glutamine improves the antioxidant status in patients with Crohn's disease: A pilot study. *e-SPEN Eur J Clin. Nutr Metab.* 2008;3(1):e246-53.
60. Den Hond E, Hiele M, Peeters M, Ghooys Y, Rutgeerts P. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(1):7-11. <http://dx.doi.org/10.1177/014860719902300107>. PMID:9888411.
61. Ockenga J, Borchert K, Stüber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(11):1302-9. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602243>. PMID:16077744.
62. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, Anand Rajan KD, Kalaivani M, Gupta SD, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2012;57(4):1000-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-011-1947-9>. PMID:22038507.
63. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):336-45. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21374>. PMID:20564531.
64. Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1 Supl):339S-42S. PMID:10617993.
65. Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, et al. N-3 Polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1696-707. PMID:20222122.
66. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled Trials. *JAMA.* 2008;299(14):1690-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.14.1690>. PMID:18398081.
67. Dichi I, Frenhane P, Dichi JB, Correa CR, Angeleli AY, Bicudo MH, et al. Comparison of omega-3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis. *Nutrition.* 2000;16(2):87-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(99\)00231-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(99)00231-2). PMID:10696629.
68. Almallah YZ, Richardson S, O'Hanrahan T, Mowat NA, Brunt PW, Sinclair TS, et al. Distal procto-colitis, natural cytotoxicity, and essential fatty acids. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):804-9. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.229_a.x. PMID:9625132.
69. Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr.* 2000;19(1):7-14. <http://dx.doi.org/10.1054/clnu.1999.0072>. PMID:10700528.
70. Heyland DK, Macdonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;280(23):2013-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.23.2013>. PMID:9863853.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Santos LAA: Nutricionista doutoranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Dorna MS: Nutricionista doutoranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Vulcano DSB: Nutricionista mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Augusti L: Nutricionista doutoranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Franzoni LC: Médica doutoranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Gondo FF: Nutricionista doutoranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Romeiro FG: Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica, Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica, UNESP.

Sasaki LY: Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica, Professora Assistente do Departamento de Clínica Médica, UNESP.

Local de realização: Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Bolsa de Mestrado CAPES, Bolsa de Doutorado CAPES, Bolsa de Mestrado FAPESP, Bolsa de Mestrado CNPq (processo 130423/2013-0).

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito.

Recebido: Out. 30, 2014

Aprovado: Jul. 30, 2015